

조기양막파수 환자에서 양수 내 염증 예측인자로서 경질 채취 양수 Interleukin-6

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

양혜진 · 김선민 · 이경아 · 이승미 · 오경준 · 박찬욱 · 박중신 · 전종관 · 신희철

Interleukin-6 concentrations in trans-vaginal amniotic fluid as a marker for intra-amniotic inflammation in preterm premature rupture of membranes

Hye Jin Yang, MD, Sun Min Kim, MD, Kyung A Lee, MD, Seung Mi Lee, MD,
Kyung Joon Oh, MD, Chan Wook Park, MD, PhD, Joong Shin Park, MD, PhD,
Jong Kwan Jun, MD, PhD, Hee Chul Syn, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University College of Medicine, Seoul Korea

Objectives: Our purpose was to determine whether Interleukin-6 (IL-6) concentrations in trans-vaginal amniotic fluid are of value in the identification of intra-amniotic inflammation and in the prediction of significant neonatal morbidity in patients with preterm premature rupture of membranes.

Methods: Trans-abdominal amniocentesis and trans-vaginal amniotic fluid sampling were performed in 79 patients with preterm premature rupture of membranes. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in amniotic fluid by trans-abdominal amniocentesis and IL-6 in trans-vaginal amniotic fluid were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Intra-amniotic inflammation (IAI) was defined as amniotic fluid MMP-8 concentrations >23 ng/mL. Significant neonatal morbidity was defined as the presence of any of the following conditions: congenital proven or suspected sepsis, respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis. Receiver-operator characteristic curve, Mann-Whitney *U* test, Fisher's exact test and survival analysis were used for analysis.

Results: 1) Patients with IAI had significantly higher median IL-6 concentrations in trans-vaginal amniotic fluid than those without IAI (median 576.9 ng/mL, range 28.8 to 985.5 pg/mL vs median 165.1 pg/mL, range 8.4 to 788.2 pg/mL, $p<0.001$). Patients with trans-vaginal amniotic fluid IL-6 >250 pg/mL had a significantly shorter sampling-to-delivery interval (median (range), 122.5 hours (2.0-2376) vs 136.0 hours (0.1-2989), $p=0.04$) and higher rates of significant neonatal morbidity (38.5% vs 15.2%, $p=0.026$).

Conclusions: An elevated IL-6 in trans-vaginal amniotic fluid is a predictive marker for intra-amniotic inflammation, impending preterm delivery and significant neonatal morbidity.

Key words: Trans-vaginal amniotic fluid, Amniocentesis, Interleukin-6, Intra-amniotic inflammation, Neonatal morbidity

접수일 : 2009. 3. 3.

주관책임자 : 박중신

E-mail : jsparkmd@snu.ac.kr

* 이 연구는 서울대학교병원 연구비 (05-2004-003-0) 지원으로 이루어졌음.

서 론

조산은 신생아 사망과 이환의 가장 중요한 원인이다. 최근 주산기학과 신생아 집중치료의 발달로 조산아의 사망률 및 유병률이 현저히 감소하고 있으나, 생존한 조산아들에서 발생할 수 있는 장기적인 합병증에 대한 적절한 예방이나 치료법은 아직까지 확립되지 못한 상태이다.

조산은 여러 가지 원인에 의해 유발될 수 있으나 최근 자궁 내 감염이 조산의 가장 중요한 원인 중의 하나로 대두되었다. 이러한 자궁 내 감염은 조산을 유발할 뿐 아니라 결국 태아염증반응증후군(fetal inflammatory response syndrome)^{1,2}을 일으켜 신생아 폐렴, 패혈증, 만성 폐질환, 뇌성마비 등의 급만성 합병증의 빈도를 증가시키므로, 같은 조산이라 하더라도 자궁 내 감염이 있는 경우가 없는 경우에 비하여 예후가 나쁘다.³⁻⁷ 따라서 이와 같은 자궁 내 감염 및 염증을 조기에 진단하기 위하여 그동안 많은 연구자들에 의해 다양한 양수 내 표식자들이 개발되어 왔다.⁸⁻¹³

자궁 내 염증을 정확히 진단하기 위하여 현재까지 가장 흔히 사용되는 경복부 양수천자 (Trans-abdominal amniocentesis)를 통한 양수 내 표식자 측정은 조기진통 및 조기양막파수 산모에서 임신 유지 여부 및 조산아의 예후 결정에 대단히 중요한 검사이며, 그 결과에 따라 향후 임신 관리에 매우 유용한 정보를 제공해 준다. 그러나 경복부 양수천자는 침습적이며, 산모에게 통증과 공포감을 유발하고 조기양막파수 등으로 양수량이 매우 적은 경우는 시행하기 어렵다는 단점이 있다. 경복부 양수천자에 따른 위험성은 전세계적으로 약 0.5% 정도로 보고되고 있으나, 이미 태아의 상태가 좋지 않은 경우라면 위험성이 더욱 증가한다고 알려져 있다. 따라서 조기양막파수 산모의 경우 경부에서 양수를 채취하여 양수 내 염증을 파악함으로써 임신유지 여부 및 조산아의 예후 결정에 이용할 수 있다면 현재 시행되고 있는 양수천자를 대신할 수 있을 것이나, 채취 도중 질내 세균에 의한 오염 가능성과 채취 방법의 어려움 등 때문에 임상적으로 시행되고 있지 않은 상태이다.

따라서 본 연구에서는 조기양막파수 된 산모에서 안전하고 간편하게 채취한 경질 채취 양수 내 IL-6의 농도와 양수 내 염증과의 연관성을 확인하고 신생아 예후를 예측하는데 유용성이 있는지 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

37주 이전에 조기양막파수로 서울대학교병원에 내원한 산모에서 질경검사를 시행하여 양수가 흐르는 것이 보이거나 나이트라진 (nitrazine) 검사에서 양성인 경우에 경복부 양수천자에 의한 양수채취 및 경질 양수 채취를 시행하였다.

자궁 내에서 태아가 사망한 경우와 다태아를 임신한 경우는 제외하였다.

2. 연구방법

1) 산모의 이학적 검사 및 산과적 검사

내원 즉시 및 입원기간 중 질경검사를 통해 질분비물을 관찰하고 나이트라진 검사를 시행하여 양막파수를 확인하였다. 모든 대상환자에서 사전 동의를 얻은 후 경질 양수 채취 이후 경복부 양수천자를 시행하였고 IRB 승인을 받았다.

2) 경질 양수 채취

Dacron polyester swab을 자궁 경관 (cervical canal)에 10초간 위치시켜 경관에 묻어 있을 양수를 채취한 후 1 mL의 sample buffer (1% bovine serum albumin in Tris buffer with ethylenediaminetetra-acetic acid, 5 mmol/L, phenylmethylsulfonylfluoride, 5 mmol/L, and 0.5 trypsin-inhibitory unit aprotinin)에 넣어 용출시켰다. 이 용액을 IL-6를 측정하기 전까지 영하 70°C에서 냉동보관하였다.

3) 경복부 양수천자

초음파 유도하에 경복부 양수천자를 무균적 원칙에

입각하여 시행하였다. 양수는 즉시 4°C, 700 g에서 10분간 원심분리시킨 후 polypropylene tube에 담아 MMP-8을 측정하기 전까지 영하 70°C에서 냉동보관하였다.

4) IL-6 및 MMP-8의 측정

Recombinant human IL-6 또는 MMP-8 그리고 그 monoclonal antibody를 포함하고 있는 human IL-6 (R&D System, Minneapolis, Minn)와 MMP-8 ELISA kit (Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Little Chalfont, Bucks, UK)를 이용하여 IL-6와 MMP-8을 측정하였다. 양수는 700 g에서 10분간 원심분리하여 가라앉은 물질을 제거하고 부유액에서 측정하였다.

5) 양수 내 염증의 진단

감염의 임상적 증상 유무를 막론하고 양수 내 MMP-8 >23 ng/mL¹⁴인 경우로 하였다.

6) 조직학적 용모양막염, 신생아 이환 (Significant neonatal morbidity)

제대 (umbilical cord), 용모판 (chorionic plate), 태반막 (placental membrane)에서 조직을 얻어 10% formalin에 고정시킨 후 paraffin에 embedding시켰다. 조직절편을 hematoxylin과 eosin으로 염색하고 임상정보가 없는 상태에서 한 사람의 병리학자에 의해 조직학적 검사를 실시하였다. 조직학적 용모양막염은 각 조직 건본 중 어느 하나에서 급성 염증성 변화가 있을 경우로 정의하였다.

신생아 이환은 선천성 신생아 패혈증이 증명되거나 임상적으로 의심되는 경우, 신생아 호흡곤란 증후군, 선천성 폐렴, 기관지 폐이형성증, 뇌실 내 출혈 (Grade 2 이상), 괴사성 장염 중 어느 하나라도 양성인 경우로 정의하였다.

3. 통계분석

SPSS 12.0 for Windows를 이용하여 Mann-Whitney *U* test, Fisher exact test, 생존분석을 하였으며 ROC curve를 이용하여 양수 내 염증을 예측하는데 있어서의 경질 채취 양

수 내 IL-6의 절단치를 얻었다. *P*값이 <0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

조기양막파수로 경복부 양수천자와 경질 양수 채취를 시행한 79명의 환자 중 양수 내 염증이 있는 환자는 30% (24/79)였다. 양수 내 염증이 있는 경우 통계적으로 유의하게 경질 채취 양수 IL-6의 중앙치가 높았다 (중앙치(범위): 576.9 pg/mL (28.8-985.5) vs. 165.1 pg/mL (8.4-788.2), *p*<0.001) (Fig. 1).

양수 내 염증을 예측하는 경질 채취 양수 IL-6의 절단치 (cutoff)는 ROC curve 분석 결과 250 pg/mL로 결정되었다 (area under ROC curve, 0.80, *p*<0.001). 이때 민감도는 75%, 특이도는 74.5%였다 (Fig. 2).

경질 양수 채취 후 분만까지 시간은 경질 채취 양수 내 IL-6농도가 250 pg/mL 이상인 경우가 미만인 경우보다 유의하게 짧았고 [중앙치 (범위): 122.5 hours (2.0-2,376) vs 136.0 hours (0.1-2,989), *p*=0.04] (Fig. 3), 경질 양수 채취 후 2일 이내 조산할 가능성도 37.5%로 높았다 (*p*=0.04).

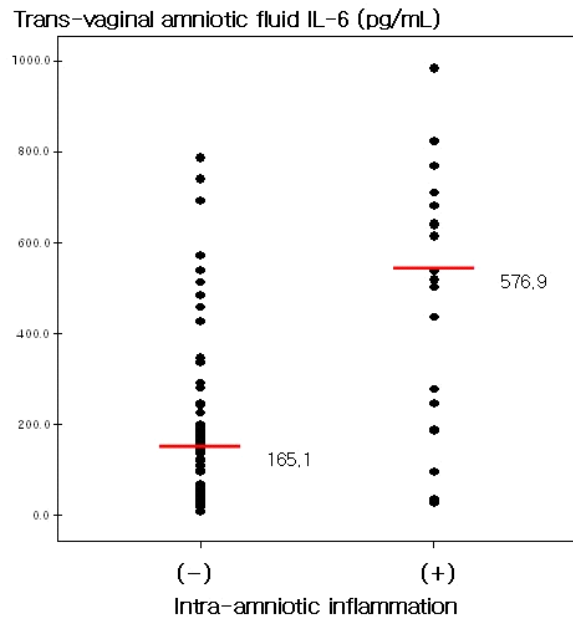


Fig. 1. Trans-vaginal amniotic fluid IL-6 concentrations according to the presence or absence of intra-amniotic inflammation (*p*<0.001).

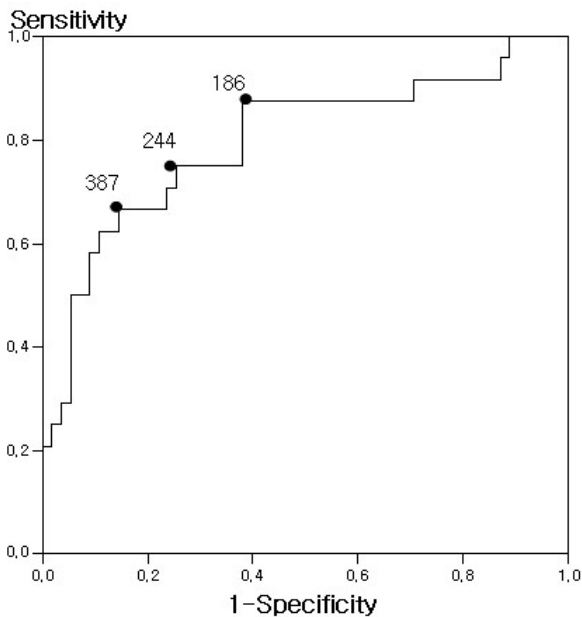


Fig. 2. ROC curves. Trans-vaginal amniotic fluid IL-6 concentrations in the identification of intra-amniotic inflammation. (area under ROC curve, 0.80; $p < 0.001$)

또한 경질 채취 양수 내 IL-6 농도가 250 pg/mL 이상인 경우 조직학적 용모양막염 (81.8% vs 30.6%, $p < 0.001$)과 제대염 (63.6% vs 16.7%, $p < 0.001$)이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다 (Table 1). 신생아 이환율은 경질 채취 양수 내 IL-6 농도가 250 pg/mL 이상인 경우 38.5%로 250 pg/mL 미만인 경우 15.2%보다 유의하게 증가하는 것으로 나타났다 ($p = 0.026$). 신생아 이환 중 선천성 신생아 패혈증이 증명되거나 임상적으 의심되는 경우, 신생아 호흡곤란 증후군, 선천성 폐렴, 뇌실 내 출혈의 경우도 통계적으로 유의하지는 않지만 경질 채취 양수 내 IL-6 농도가 250 pg/mL 이상인 경우 증가하는 것으로 나타났고 기관지 폐 이형성증의 경우는 유의하게 증가하는 것으로 나타났다 ($p = 0.017$).

고 찰

조기양막파수 산모를 대상으로 경복부 양수 천자보다 안전하고 간편한 경질 채취 양수에서 측정된 IL-6는 양수 내 염증 및 조산과 조산아 이환율 예측에 좋은 표식

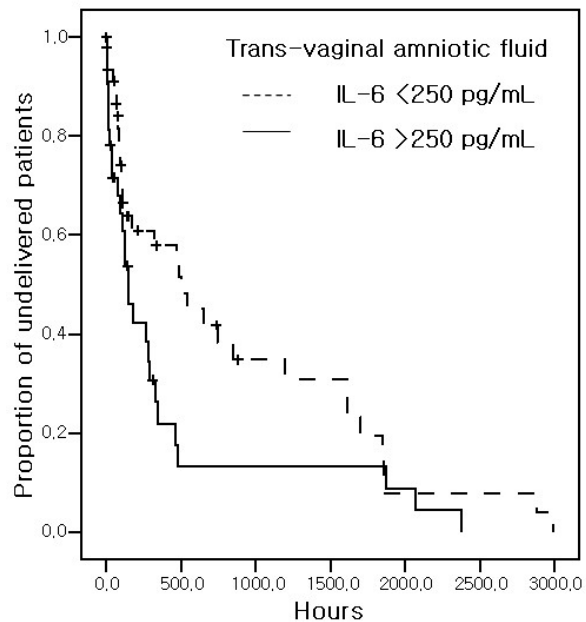


Fig. 3. Survival analysis of trans-vaginal amniotic fluid sampling to delivery interval according to IL-6 concentrations. ($p = 0.04$)

자임을 확인할 수 있었다.

조기양막파수 산모의 경우 약 42~50%에서 양수 내 염증 및 감염이 있으며 양수배양 양성률은 약 23~39%로 보고되고 있다.^{3,15} 이는 조산을 유발하게 되고 염증이 나 감염이 있는 경우는 없는 경우보다 조산아의 예후가 불량한 것으로 보인다.^{3-6,16,17}

조기진통이나 조기양막파수에서 양수 내 감염이 있으면 주산기 사망률, 신생아의 감염성 및 비감염성 이환율이 증가함은 이미 잘 알려져 있다.³⁻⁷ 이들 연구결과로 미루어 볼 때 자궁 내 감염은 보다 빨리 조기분만을 일으킴으로써 조산에 의한 합병증을 일으킬 뿐만 아니라 태아가 이미 자궁내에서 미생물에 노출됨으로써 감염성 합병증이 발생하게 되어 주산기 예후가 불량하게 되는 것으로 생각된다. 과거에는 세균이 그 생성물 또는 효소의 분비를 통해 직접 감염 반응을 초래하는 것으로 생각되었으나 최근에는 이러한 감염 반응들 중의 많은 부분이 세균감염과 조직손상에 반응하여 숙주에서 생성된 내인성 물질에 의한 것임이 밝혀졌고, 감염에 의한 분만진통의 개시에도 이러한 기전이 관여한다고 생각되

고 있다.^{18,19}

위에서 살펴본 바와 같이 자궁 내 감염은 조산의 원인으로서는 뿐만 아니라 불량한 임신 경과와 주산기 예후의 위험인자이므로 그 존재유무를 진단하는 것이 조산의 위험이 있는 환자에서 치료방침, 산전상담 및 신생아의 예후 결정에 매우 중요하다. 그러나 자궁 내 감염으로 인한 임상적 증상은 자궁 내 감염이 있는 환자의 일부에서만 발현되어 자궁 내 감염을 미리 진단하고 치료하는 데는 어려움이 많다. Romero 등의 보고에 따르면 양수배양 양성인 환자들에서 12.5%만이 임상적 용모양막염의 증상을 보였다고 한다.⁴ 따라서 양수 내 감염의 절대표준 (gold standard) 진단법으로 생각되고 있는, 양수 천자를 통한 양수배양검사가 자궁 내 감염의 진단 방법으로 현재까지 많이 시행되어 왔다. 그러나 양수배양검사의 문제점은 즉시 결과를 알 수 없으며, 일반적인 배양환경에서 자라지 않는 세균의 경우 양수 내에 있더라도 검사

는 음성으로 나타날 수 있으며, 균주 (inoculum)의 크기가 작거나 활성도가 낮은 세균의 경우도 위음성으로 나타날 수 있다는 것이다. 또한 가장 문제가 되는 것은 양막이나 탈락막에서 감염이 시작되었다고 하면 아직 양수 내로 미생물이 들어가지 못한 감염초기에는 배양에서 나타나지 않고 또한 결국 양수 외 감염 (extraamniotic infection) 만이 있을 경우는 발견하지 못한다는 점이다. 따라서 자궁 내 감염을 감염초기에 정확하게 진단하며 신속히 결과를 알 수 있는 표지물질의 필요성이 강하게 대두되었고, 또한 양수배양검사가 시간이 오래 걸리고 실제적으로 민감도가 낮은 방법이라는 지적이 대두됨에 따라 진통유발의 생화학적 기전을 바탕으로 하여 자궁 내 감염이 있을 경우 초기에 알 수 있는 표지물질로서 양수에서 각종 cytokine을 측정하는 방법이 제시되었다. IL-1 β ,⁸ IL-6,¹⁰ IL-8, Tumor necrosis factor (TNF)¹¹ 등이 조기진통이 있는 산모에서 자궁 내 감염을 초기에 발견할 수 있는

Table 1. Clinical characteristics and outcome according to IL-6 concentrations in trans-vaginal amniotic fluid

	IL-6 concentrations in trans-vaginal amniotic fluid		<i>p</i>
	<250 pg/mL (n=47)	>250 pg/mL (n=32)	
Gestational age at sampling [wks, median (range)]	32.4 (22–35.9)	32 (21.4–35.9)	NS
Gestational age at birth [wks, median (range)]	35 (28.3–42.1)	32.9 (21.6–40.4)	0.002
Sampling to delivery interval < 2 days (n)	8 (17%)	12 (37.5%)	0.04
Funisitis (n)	6 (16.7%)	14 (63.6%)	<0.001
Histologic chorioamnionitis (n)	11 (30.6%)	18 (81.8%)	<0.001
Significant neonatal morbidity* (n)	7 (15.2%)	10 (38.5%)	0.026
Congenital proven or suspected sepsis (n)	4 (11.1%)	6 (27.3%)	NS
Respiratory distress syndrome (n)	3 (7.0%)	3 (12.0%)	NS
Pneumonia (n)	1 (2.3%)	3 (12.0%)	NS
Intraventricular hemorrhage (n)	1 (2.4%)	3 (12.5%)	NS
Bronchopulmonary dysplasia (n)	0 (0%)	4 (15.4%)	0.017
Necrotizing enterocolitis (n)	1 (2.3%)	0 (0%)	NS

NS, Not significant.

*Significant neonatal morbidity was defined as the presence of any of the following conditions: congenital proven or suspected sepsis, respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage (Grade>2) and necrotizing enterocolitis.

감염표지물질로 제시되었으며 다른 방법과 비교한 연구에서도 그 유용성이 증명되고 있으나 아직 양수 외 감염과의 관련성에 대한 연구는 많지 않은 실정이다. 그러나 많은 연구들이 양수 내 cytokine 농도의 증가가 자궁 내 감염을 매우 우수하게 진단하고 있음을 보고하고 있고⁸⁻¹³ 양수 내 cytokine의 수치가 높았던 신생아는 다른 신생아보다 예후가 불량하다는 연구 보고들이 늘어나고 있어 진단적 가치로서만이 아니라 예후인자로서의 가치로도 우수한 방법임을 시사하고 있다.^{3,13,16} 특히 양수 내 IL-6는 양수 내 염증 및 감염을 진단하고 신생아의 예후를 예측하는데 있어서 매우 유용한 cytokine임이 보고된 바 있다.^{9,13,20,21} 또한 조기양막파수 산모에서 자궁 내 감염이 없음에도 불구하고 양수 내 염증이 있는 경우가 23%였고³ 조기진통 또는 조기양막파수 산모에서 양수 내 염증이 있는 경우 자궁 내 감염에 상관없이 조산 및 신생아 이환율이 증가한다고 보고되고 있다.²²⁻²⁴ 이러한 이유로 본 연구에서는 이전 연구²⁵와는 달리 자궁 내 감염의 확인보다는 양수 내 염증을 확인하는데 있어서의 경질 채취 양수 내 IL-6 농도의 유용성을 연구하였다. 그 결과 이전 양수 내 감염의 확인에 있어서의 절단치인 350 pg/mL²⁵ 보다 낮은 값인 250 pg/mL를 절단치로 하는 결과가 나타났다.

1978년 양수천자를 이용하여 양수를 채취한 후 양수 배양 검사로 양수 내 감염의 유무를 증명하여 자궁 내 감염이 임상적 증상이 없이도 올 수 있음을 보고²⁶한 이래 많은 연구자들이 경복부 양수 천자를 사용하여 양수 내의 미생물학적 동태를 파악하였고, 아직까지 양수 내 감염의 진단에 가장 확실한 방법으로 생각되고 있다. 하지만 경복부 양수 천자의 경우 시술 후에 질출혈, 양막파수, 용모양막염, 조기진통 등이 드물게 보고되고 있으며, 전체적인 태아 손실률은 0.5% 정도로 보고되고 있다.^{27,28} 또한 산모에게 통증과 공포감을 유발하고 양수양이 매우 적은 경우는 시행하기 어렵다는 단점이 있다. 본 연구에서는 경복부 양수 천자보다 안전하고 간편한 양수 채취 방법으로 경질 채취 양수 내 IL-6의 농도를 측정함으로써 양수 내 염증과 자궁 내 감염을 조기에 확인하고 신생아 예후를 예측할 수 있어 그 의의가 있겠다.

경질 채취 양수 IL-6농도의 경우는 자궁경부세포에서 생성된 IL-6의 영향을 받을 수 있고 버퍼에 희석된 농도를 측정하는 것이기 때문에 양수 내 실제 IL-6 농도와는 다를 것이다. 하지만 이전 연구에 따르면 양수 내 IL-6농도와 cervical fluid 내 IL-6의 농도가 서로 높은 연관성이 있기 때문에²⁵ 양수 내 IL-6¹³처럼 경질 채취 양수 내 IL-6 농도가 양수 내 염증 및 조산과 신생아 예후와 연관성이 높은 결과가 나왔다고 생각된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 현재까지는 경복부 양수 천자를 이용해서 양수를 채취한 후, 여러 가지 조산 관련 표식자들을 측정하여 양수 내 염증 및 감염과 조산의 가능성을 예측하고 있다. 그러나 조기양막파수 산모에서는 경질 양수 채취를 한다면, 산모에게 통증과 공포감을 주지 않고, 태아 손실의 가능성 없이 안전하게 양수를 채취할 수 있으며 이렇게 채취한 양수에서 IL-6농도를 측정함으로써 경복부 양수천자를 하지 않고도 양수 내 염증을 예측할 수 있고 이를 바탕으로 양수 내 염증 및 감염을 조기에 진단하고 예측하여 적절한 조치를 취한다면 조산을 막고 신생아의 예후를 향상시킬 수 있을 것이라 기대된다.

참고문헌

- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
- Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 652-83.
- Shim SS, Romero R, Hong JS, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1339-45.
- Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 817-24.
- Baud O, Ville Y, Zupan V, et al. Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 121-4.
- Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 124-7.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675-81.
- Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor. III.

- Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1117-23.
9. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1035-44.
10. 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.
11. Romero R, Mazor M, Sepulveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1576-87.
12. Hsu CD, Meaddough E, Aversa K, et al. Elevated amniotic fluid levels of leukemia inhibitory factor, interleukin 6, and interleukin 8 in intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1267-70.
13. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 960-70.
14. Park JS, Romero R, Yoon BH, et al. The relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and funisitis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1156-61.
15. Romero R, Quinter O R, Oyarzun E, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 661-6.
16. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-51.
17. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; 22: 281-342.
18. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 135-76.
19. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
20. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 941-8.
21. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW. Clinical value of amniotic fluid interleukin-6 determinations in the management of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 592-7.
22. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130-6.
23. Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1149-55.
24. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 805-16.
25. Jun JK, Yoon BH, Romero R, et al. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 868-73.
26. Bobitt JR, Ledger WJ. Amniotic fluid analysis. Its role in maternal neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 56-62.
27. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, McGillivray BC. Risk of spontaneous abortion in ultrasonically normal pregnancies. *Lancet* 1984; 2: 920-1.
28. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35: 165-73.

「국문초록」

목적: 조기양막파수 산모의 경질 채취 양수 Interleukin-6 (IL-6) 농도를 측정하여 양수 내 염증 여부를 확인하고 신생아 예후를 예측하는데 유용성이 있는지 알아보고자 하였다.

연구방법: 조기양막파수로 입원한 79명의 단태아 산모를 대상으로 양수천자와 경질 양수 채취를 동시에 시행하였다. 양수 천자로 얻은 양수에서는 양수 내 염증의 지표인 MMP-8을 측정하였으며 경질 채취 양수에서는 IL-6 농도를 효소면역측정법을 이용하여 측정하였다. 양수 내 MMP-8 > 23 ng/mL 인 경우에 양수 내 염증이 있는 것으로 정의하였다. 신생아 이환은 선천성 신생아 패혈증이 증명되거나 임상적으로 의심되는 경우, 신생아 호흡곤란 증후군, 선천성 폐렴, 기관지폐 이형성증, 뇌실 내 출혈과 괴사성 장염 중 어느 하나라도 양성인 경우로 정의하였다. 통계분석은 SPSS 12.0을 이용하여 ROC도표, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, 생존분석법을 하였다.

결과: 양수 내 염증이 있는 경우 경질 채취 양수 IL-6 농도가 유의하게 높았다 [중앙치 (범위): 576.9 pg/mL (28.8-985.5) vs. 165.1 pg/mL (8.4-788.2), $p < 0.001$]. 경질 채취 양수 내 IL-6 농도 > 250 pg/mL 인 경우 양수 채취 후 분만까지 시간이 유의하게 짧아지고 [중앙치 (범위): 122.5 시간 (2.0-2,376) vs 136.0 시간 (0.1-2,989), $p = 0.04$] 신생아 이환율이 증가하는 것으로 나타났다 (38.5% vs 15.2%, $p = 0.026$).

결론: 경질 채취 양수 내 IL-6의 농도 측정을 통해 양수 내 염증을 예측할 수 있고 또한 조산 및 조산아 예후를 예측할 수 있다.

중심단어: 경질 채취 양수, 양수 천자, IL-6, 양수 내 염증, 신생아 이환
