

조기진통 산모에서 진통억제 효과와 주산기예후 예측에 대한 모체혈중 CRP 의의

가천의과학대학교 의학전문대학원 산부인과학교실*, 소아청소년학교실†

배현경* · 김석영* · 이순표* · 황병철* · 박종민* · 손동우†

The Value of Maternal Serum CRP in the Prediction of Tocolytic Success and Perinatal Outcome in Preterm Gestations

Bae Hyun kyung, MD*, Kim Suk Young, MD*, Lee Soon Pyo, MD*,
Hwang Byung Cheol, MD*, Park Jong Min, MD*, Sohn Dong Woo, MD†

Departments of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics†,
Gachon University of Medicine and Science Graduate School of Medicine, Incheon, Korea*

Objectives: The objective of this study is to evaluate the value of maternal C-reactive protein (CRP) level in the prediction of tocolytic success and perinatal outcomes in patients with preterm labor (PTL) and preterm premature of the membranes (PPROM).

Methods: One hundred twenty-nine PTL or PPRM patients between Jan. 2006 and Sep. 2009 were enrolled in our studies. We defined to continue pregnancy over 48 hours after initial admission as tocolytic success group. After exclusion of twins, fetal anomalies, and stillbirth, there were included in 46 tocolytic success patients and in 30 tocolytics failure patients, finally. Patients also were divided by high CRP level (>0.5 mg/dL) group and low (≤ 0.5 mg) group. We compared with the prolongation of pregnancy and perinatal outcomes between success and failure groups based on CRP levels. And the optimal CRP value was made by receive-operating characteristic (ROC) curve to predict preterm birth.

Results: There were no significant difference for CRP level between the tocolytics success group and failure group. The group with high CRP level had shorter gestational weeks, shorter admission-to-delivery interval, lighter neonatal birthweight, and more frequent low Apgar score.

Conclusions: CRP level itself has limited value to predict preterm birth. But CRP level is useful as a predictive value of perinatal outcomes for overall decision, including WBC count and other clinical features.

Key words: Preterm birth, C-reactive protein, Tocolysis

서 론

조산은 중요한 임신합병증 중 하나이며, 신생아사망 및 신경학적 이환을 초래하는 가장 흔한 원인이다.¹ 전체 출생아의 약 10% 정도가 조산이며, 많은 예방적인 방

법을 사용하는 데에도 불구하고 그 빈도는 과거 20~30년간 감소하지 않았다. 따라서 조산에 따른 장기적인 인적, 경제적 손실은 매우 크다고 할 수 있다. 또한 의사들이 조산이 임박한 임산부들에게 바로 분만을 유도하거나, 입원하여 안정화시킨 후 태아의 성숙을 기다리는 것 중 하나를 선택하는 것은 매우 어려운 일이다.

조산의 정의는 임신주수 36주 6일이 완료되기 전에 태아의 만출이 발생함을 의미하며, 조기진통과 조기양

접수일 : 2009. 8. 5.
주관책임자 : 김석영
E-mail : ksyob@gilhospital.com

막파수를 가진 임신부는 조산의 가능성이 높다. 조기진통과 조기양막파수로 진단된 임신부의 혈액에서는 염증 표지자 수치, 특히 Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등의 사이토카인 (cytokine)과 C-reactive protein (CRP) 농도가 정상 임신부보다 높은 것이 보고되어 있다.² 이런 보고들을 통해 조기진통이나 조산의 병태생리의 핵심 요소는 무증상 감염 (subclinical infection)이 알려져 있다. 그러나 정확한 진단검사의 부재로 인해 무증상 감염을 진단하는 것은 매우 어렵다. 특히 임신부의 자궁내 감염의 경우 발열, 복통, 말초혈액의 백혈구 증가나 태아의 빈맥 등의 증상이 나타나지 않을 수 있다.³ 따라서 이런 염증 표지자를 측정하는 것은 무증상 감염의 임신부를 발견함으로써, 조산의 위험성이 높은 조기진통이나 조기양막파수를 가진 임신부를 찾는 데 의미 있는 근거가 될 수 있다. 양수 또는 제대혈액검사는 양수천자라는 침습적인 방법을 통해 시행하는 검사이므로 폭넓은 검사로 사용하기에는 제한적이다. 따라서 혈중 염증표지자 수치를 측정하는 것은 조기진통과 조기양막파수를 예측하는 데 편리한 방법이 될 수 있다.

CRP는 다른 염증 표지자와 달리, 모든 병원에서 추가적인 준비 없이 시행할 수 있는 검사라 편리하고, 검사 결과가 신속하며, 가격이 저렴하여 검사결과를 갖고 임상적 판단의 근거로 쓰이는 데 용이하다는 장점을 가지고 있다. 본 연구는 조기진통 및 조기양막파수로 진단된 임신부에서 채취한 혈중 CRP농도 변화에 따른 조기진통 치료 및 주산기 예후를 살펴 봄으로서, 표지자로 사용할 수 있는 CRP의 유용성에 대하여 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2006년 1월부터 2008년 9월까지 본원에서 조기진통 또는 조기양막파수를 주소로 내원하여 34주 이전에 출산한 임신부의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 연구 기간 동안 대상이 되었던 임신부는 129명이

었으나 쌍태임신, 태아의 유전적-구조적 기형, 사산 등 태아요인과 임신부가 검사를 포함한 기본적인 처치를 할 겨를도 없이 신속하게 분만이 진행 된 경우 및 분석을 위한 의무기록이 충실하지 못했던 경우 등 총 53예가 분석 대상에서 제외되어 최종적으로 76명의 조기분만 임신부가 포함되었다. 임신주수의 사정은 각 임신부의 최종월경력과 태아초음파 예측에서 적절하다고 판단되는 지표를 기준으로 삼았다. 조기진통의 억제를 위해 사용한 약제는 염산리토드린만을 사용한 경우로 제한하였고, 모든 분석대상 예에서 예방적 항생제 및 태아의 폐성숙 촉진을 위한 스테로이드를 사용하였다.

2. 연구 방법

조기분만 임신부 76명 중 염산리토드린 투여 후 48시간 이후에 분만 한 경우 조기진통 억제에 성공군 46명 (60.5%), 48시간 이전에 분만 한 경우를 실패군 30명 (39.5%)으로 나누었다. 이 두 군의 임신부의 혈청 CRP 농도, 혈청 백혈구 수, 산과적 특징, 출생주수, 출생체중 및 신생아 아프가점수를 비교하였다. 그리고 본원 혈청 CRP농도 기준인 0.5 mg/dL을 초과한 군 81명 (62.7%)과 0.5 mg/dL 이하인 군 49명 (37.3%)으로 나눈 후 위와 같은 요소들을 비교하였다. 조기 진통 억제의 성공을 예측하기 위한 상대적 가치를 평가하기 위해 Receiver-Operating Characteristic (ROC) curve를 만들었고, 혈청 CRP 농도 기준에 따른 각각 군의 area under the curve (AUC)값을 구하여 비교하였다. 연구 대상의 혈액검사결과는 내원 시 최초로 채취한 검체를 사용하였다. 혈청 CRP는 Highly sensitive (hs) CRP를 측정하였다. hsCRP 검사는 검체 내 CRP와 CRP에 대한 항체가 응집반응을 일으키고, 이로 인해 만들어진 면역 복합체를 정량화하는 immunonophelometry 로 시행하였다.

모든 결과값은 산술평균값으로 나타내었으며, 데이터의 분석은 Stata 9.0 (StataCorp LP, Texas, USA) 프로그램을 사용하였다. 각 변수의 검정은 *t*-test, Chi-square검정을 사용하였고, *p*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

조기진통 억제 성공군과 실패군 사이에서 평균 혈청 hsCRP 농도는 성공군 1.52 ± 1.7 mg/dL, 실패군 2.36 ± 2.3 mg/dL이나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 산모 연령, 출생주수, 초산여부, 출생체중, 아프가 점수에서도 차이가 없었다. 그러나 혈중 백혈구 수는 성공군 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다 (Table 1).

혈청 hsCRP가 높은 군은 낮은 군에서보다 출생 주수가 짧았으며 혈중 백혈구 수치가 더 높았다 ($p < 0.001$). 또한 입원-분만 간격이 짧았으며, 출생체중도 가벼웠고, 낮은 아프가 점수 (< 7)의 빈도가 많았다 ($p < 0.05$) (Table 2).

조기진통 억제의 성공 여부를 예측하기 위해 백혈구 수치, hsCRP 농도에 대하여 ROC 도표를 작성하였다. ROC 도표에서 계산된 백혈구 수치, hsCRP 농도에 대한 각각의 AUC는 각각 0.654 (95%신뢰구간: 0.523-0.785), 0.592 (95%신뢰구간: 0.457-0.785)이었다. 그러나 적절한 최적의 임계치를 정할 수는 없었다 (Fig. 1).

고 찰

조기진통 또는 조기양막파수에 의한 조기분만을 예측할 수 있는 표식자의 개발은 조기진단을 위해 무엇보다도 중요하다. 특히 신생아의 감염증을 예측할 수 있는

Table 1. Clinical characteristics and pregnancy outcomes according to the success or failure of tocolytic treatment

	Success (46) (Mean \pm SD)	Failure (30) (Mean \pm SD)	<i>p</i> -value
Maternal age (years)	30.6 \pm 4.5	30.8 \pm 0.2	NS
Gestational age at birth (weeks)	29.6 \pm 3.7	30.1 \pm 3.7	NS
Nulliparity (n (%))	13 (28.2)	15 (50)	NS
Birth weight (g)	1,514 \pm 613	1,552 \pm 613	NS
Apgar score 5 min < 7 (n (%))	8 (17.3)	50 (16.7)	NS
WBC (1,000 cells/mm ³)	12.0 \pm 3.1	13.9 \pm 4	< 0.05
hsCRP (mg/dL)	1.52 \pm 1.7	2.36 \pm 2.3	NS
hsCRP > 0.5 mg/dL (n (%))	28 (60.8)	21 (70.0)	NS

NS: not significant.

Table 2. Clinical characteristics and pregnancy outcomes according to low or high hsCRP level in PTL/PPROM group

	low CRP (48) (Mean \pm SD)	high CRP (81) (Mean \pm SD)	<i>p</i> -value
Maternal age (years)	32.2 \pm 4.9	30.6 \pm 4.7	NS
Gestational age at birth (weeks)	31.8 \pm 3.0	29.3 \pm 3.6	< 0.001
Nulliparity (n (%))	19 (39.6)	30 (37.0)	NS
WBC (1,000 cells/mm ³)	10.8 \pm 2.8	14.0 \pm 4.3	< 0.001
Admission-to-delivery interval (days)	5.4 \pm 6.7	3.1 \pm 4.2	< 0.05
Birth weight (grams)	1,748 \pm 587	1,432 \pm 563	< 0.05
Apgar score 5 min < 7 (n (%))	1 (2.1)	18 (22.2)	< 0.05

NS: not significant, PTL/PPROM: preterm labor/preterm premature rupture of membrane.

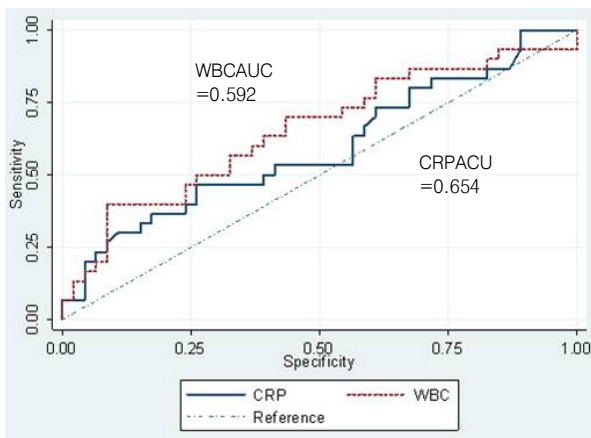


Fig. 1. ROC curve analysis of maternal serum CRP, WBC predicting tocolytics success. The AUCs of CRP, WBC were 0.592, 0.654, respectively (CRP 95%CI: 0.523–0.785, WBC 95%CI: 0.457–0.785).

선별검사로 산모혈청의 CRP 및 혈중 또는 양수내 LDH 등이 자궁내감염증의 조기진단에 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다. CRP는 급성기 단백질로 염증에 반응하여 간세포에서 합성, 분비된다. 현재까지 알려진 바, 조기 진통은 감염으로 인해 decidual cell과 백혈구가 endotoxin을 활성화함으로써 IL-6, IL-6, TNF- α 등의 사이토카인의 분비가 증가하여 양막 내의 matrix metalloproteinase (MMP)를 활성화시켜 세포외기질의 변화를 유도하거나 프로스타글란딘 (prostaglandin) 경로를 활성화시켜 발생한다.² 여기에서 조기 양막파수는 MMP 등의 단백질 효소의 활성화로 인해 양막의 collagen에 손상이 가하여 장력이 유지되지 못해 일어나게 된다.³

CRP는 감염의 특수한 표지물질이라기 보다는 조직손상에 대한 숙주반응의 표지물질로서 급성기에 비특이적 증가양상을 나타낸다.⁴ 따라서 염증이나 감염의 경향이 있는 질병(임신중독증, 심혈관질환, 인슐린 비의존성 당뇨병 등)의 진단과 추적관찰에 사용되고 있다.⁵ 또한 임신 자체만으로도 증가할 수 있는 것으로 알려져 있으며 착상과정이나 태반성숙에 따른 피사 및 에스트로겐 등의 호르몬 자극에 따른 이차적인 반응으로 생각된다.⁶ 조기 진통은 이러한 임신자체에 의해 증가된 상태에 추가적인 염증반응이 더해지는 것으로 유용한 조기진통의 지표로 이용될 수 있으리라 생각된다.^{7,8} 그러나 조기진통

을 예측하는데 CRP 유용성에 대한 연구 결과는 서로 상이하게 나타났는데 모체혈청 CRP가 증가되어 있는 경우 조기분만의 위험도가 두 배에 달한다는 연구 결과가 있는⁹ 반면 CRP값과 조기분만은 상관이 없다는 연구도 있는데 대부분이 불현성감염증 (subclinical inflammation)인 조기진통에서는 반응력이 약해서 기존의 immunoturbidimetric assay가 잘 검출하지 못했을 가능성이 있다.¹⁰ 최근에는 혈청 CRP 농도를 측정하는 기술이 발달함에 따라 CRP 농도의 작은 변화도 감지할 수 있어 조기 진통과 조기양막파수 임신부에게서 CRP 농도가 증가하였음을 알 수 있었다. 이 보고들은 이러한 임신부에게서 무증상 염증과정이 존재함을 뒷받침하고 있다. 조기 양막파수는 조산의 40~60%를 차지하는 조기진통과 밀접하게 연관되어 있다. 이 두 가지 합병증은 용모막염 그리고 생식기 감염과 관계가 있다. 혈중 CRP의 증가는 용모막염과 생식기 감염과 관련되어 있고, 그것이 조기양막파수, 조기진통과 관련이 있으므로, CRP농도의 측정은 이러한 조건을 예측하는데 유용하다.¹¹ 조기진통의 경우에도 용모막염이나 생식기 감염과 관련이 있음은 여러 보고들을 통해 알려져 있다.^{12,13} 이 경우 조기양막파수와는 무관하게 CRP 농도가 높게 나타났다는 결과도 있다.¹⁴

조산으로 인한 문제점 중에는 신생아의 폐 미성숙, 뇌실내 출혈 등이 있는데, 이런 문제를 해결하기 위한 방안으로 조산의 가능성이 있는 임신부에게 당질 코르티코이드를 투여함으로써 태아의 폐성숙을 촉진시키고, 뇌실내 출혈을 예방할 수 있다.¹⁵ 조기 진통 임신부에게 스테로이드를 투여 후 24시간이 경과한 이후부터 효과적이라고 알려져 있고, 또한 투여 방법에 있어서는 총 48시간이 걸린다.^{16,17} 조기 진통을 성공적으로 억제한 것에 대한 확립된 정의는 없지만, 조기 진통을 진단 받아서 입원 임신부에게 48시간 이상 분만을 억제할 수 있다면 스테로이드의 투여에 의한 효과를 볼 수 있는 시간을 확보할 수 있게 됨으로써 한편으로는 성공적이라고 할 수 있을 것이다.¹⁸⁻²⁰

기존 연구에서는 혈중 CRP농도가 낮은 조기진통 임신부에게서 조기진통 억제의 성공을 기대할 수 있었다.^{21,22}

반면에 혈중 CRP 농도를 초기 진단과정에서 측정하는 것이 의미가 없다는 보고도 있다.²³ 본 연구에서는 혈중 CRP 농도와 조기진통 억제제의 유의한 관계가 나타나지 않았다. 특히 본원 혈중 CRP 농도 기준인 0.5 mg/dL를 넘는 비율이 크게 다르지 않았다 이는 조기진통이나 조기양막파수를 주소로 내원하였으나 분만이 임박한 경우에는 혈중 CRP 농도를 측정하지 못하고 분만하였기 때문에 결과에 영향을 미쳤다고 할 수 있다. 또 조산에 영향을 줄 수 있는 임신부 개개인 흡연력, 비만도, 호르몬제 사용, 당뇨를 포함 하는 대사증후군, 그리고 심혈관계 질환등과 같은 confounding factor의 작용도 생각 할 수 있다.²⁴

임산부의 혈중 CRP농도는 신생아의 예후와의 유의한 연관성이 있다는 결과가 나왔다. 그러므로 조기진통 또는 조기양막파수인 임산부의 CRP 농도가 높은 경우, 짧은 출생주수, 저체중, 낮은 아프가 점수로써 신경학적 예후가 좋지 않을 수 있다고 예측할 수 있다. 결론적으로 주산기에후 예측과 관련하여 CRP농도는 백혈구 수 및 임상증상을 포함하는 종합적인 판단에 유용할 수 있음을 시사한다.

본 연구가 임산부의 혈중 CRP 농도와 주산기 예후와의 관계를 연구하는데 있어서 CRP 농도 변화에 영향을 끼치는 변수들을 통제하지 못한 부분이 한계점이라고 할 수 있다. 따라서 감염질환 이외에도 흡연, 비만, 호르몬제 사용, 대사증후군, 그리고 심혈관계 질환 등의 변수를 통제한 연구가 필요하다.

참고문헌

- Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000; 17: 357-65.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
- Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11-6.
- El-Bastawissi AY. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1056-64.
- Maymon E. Human neutrophil collagenase (Matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membrane and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 94-9.
- Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 46-51.
- Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* 2004; 19: 1025-30.
- Romen Y, Artal R. C-reactive protein in pregnancy and in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 380-3.
- Hvilsom GB, Thorsen P, Jeune B, Bakkevig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 424-9.
- Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *AM J Obstet Gynecol* 2002; 186: 268-73.
- Romero R. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1988; 12: 262-79.
- Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membrane: a systematic review. *BJOG* 2007; 114: 796-801.
- Gibbs RS, Blanco JD. Premature rupture of membrane. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 671-9.
- Lamont RF. The role of infection in preterm labour and birth. *Hosp Med* 2003; 64: 644-7.
- Friese K. The role of infection in preterm labour. *BJOG* 2003; 110 (suppl 20): 52-4.
- Mazor M. C-reactive protein as a marker of infection in women with preterm delivery. *Harefuah* 1993; 124: 132-7.
- Newnham JP. Antenatal corticosteroids: the good, the bad and unknown. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 607-12.
- Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consens Statement* 1994; 12: 1-24.
- Leviton LC. Methods to encourage the use of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 46-52.
- Tan TC. Tocolytics treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J* 2006; 47: 361-6.
- Hwang HS, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein as a predictive marker of tocolytics success in preterm labor patient. *Korean J of Obstet Gynecol* 2007; 50: 587-93.
- Skrabin S. Maternal plasma interleukin-6, interleukin-1beta and C-reactive protein as indicators of tocolysis failure and neonatal outcome after preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 335-41.
- Mazor M. Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. *J Reprod Med* 1993; 38: 799-803.
- Pearson TA. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

「국문초록」

목적: 조기진통 및 조기양막파수로 진단된 임신부에서 채취한 혈중 CRP농도 변화에 따른 조기진통치료 및 주산기 예후를 살펴 봄으로서, 표지자로 사용할 수 있는 CRP의 유용성에 대하여 평가하고자 하였다.

연구방법: 2006년 1월부터 2008년 9월까지 본원에서 조기진통/조기양막파수로 내원하여 34주 이전에 출산한 임신부의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 쌍태임신, 태아의 유전적-구조적 기형, 사산 등 태아요인과 임신부가 검사를 포함한 기본적인 처치를 할 겨를도 없이 신속하게 분만이 진행 된 경우 및 분석을 위한 의무기록이 충실하지 못했던 경우 등을 분석 대상에서 제외하였고 최종적으로 76명의 조기분만 임신부가 포함되었다. 조기진통의 억제를 위해 사용한 약제는 염산리토드린만을 사용한 경우로 제한하였고, 모든 분석대상 예에서 예방적 항생제 및 태아의 폐성숙 촉진을 위한 스테로이드를 사용하였다. 산모의 혈중 CRP 농도에 따른 48시간 이상의 임신 연장여부를 조사하였으며, 산과적 특징, 출생주수, 출생체중, 신생아 아프가점수에 따른 CRP의 변화를 살펴보고 이러한 주산기예후를 예측할 수 있는 적정 CRP농도를 ROC curve를 통하여 알아보았다.

결과: 48시간 이상의 임신연장을 조기진통치료의 성공으로 정의하였을 때 성공군이 46예, 실패군이 30예에서 분석 가능하였다. 혈중 CRP 농도는 성공군에서 1.52 ± 1.7 mg/L 실패군에서 2.36 ± 2.3 mg/L로 차이는 있었지만 유의하지 않았다 ($p=0.07$). 한편 본원에서 정상범위로 설정된 CRP 0.5 mg/L 이하를 기준으로 분석할 때 CRP가 상승된 군에서 재태기간이 더 짧았고, 입원에서 분만까지의 기간이 짧으며, 출생체중이 더 가벼웠으며, 낮은 아프가점수를 나타내었다. 주산기예후를 예측할 수 있는 CRP의 농도는 통계적 의미가 없었던 반면 ($p=0.592$), 백혈구수의 증가가 48시간이상 임신연장이 실패했던 군과 CRP가 상승되었던 군에서 모두 의미 있게 높게 나타났다 ($p<0.05$, $p<0.001$).

결론: CRP는 조기진통치료 예측을 위한 표지자로서의 사용은 제한적이었으나 주산기예후 예측과 관련하여 CRP농도는 백혈구수 및 임상증상을 포함하는 종합적인 판단에 유용할 수 있음을 시사한다.

중심 단어: 조기진통, 조기양막파수, C- reactive protein
