

정상과 합병증이 동반된 임신에서 모체 혈청에서의 vascular cell adhesion molecule-1, Intercellular adhesion molecule-1 및 P-selectin 농도에 관한 비교

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

임지은·김현수·민주영·설현주·정현철·윤영선·오민정·이낙우·김 탁·김해중

Comparisons between maternal serum vascular cell adhesion molecule-1, Intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin concentrations in normal pregnancy and those in complicated pregnancy

Ji Eun Lim, M.D., Hyoun Soo Kim, M.D., Joo Young Min, M.D., Hyun Joo Seol, M.D.,
Hyun Chul Jeong, M.D., Young Sun Yoon, M.D., Min Jeong Oh, M.D., Nak Yoo Lee, M.D.,
Tak Kim, M.D., Hai Joong Kim, M.D.

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

Objective: Preeclampsia and preterm labor are common complications during pregnancy and the best management is early detection and prevention. However there are no effective screening test of these two diseases. Our objectives are to determine the concentrations of serum vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and P-selectin which are participated in early placental development and inflammatory reaction during pregnancy and whether concentrations of serum VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin have predictive value for the identification of pregnant women destined to develop preeclampsia or preterm labor during late gestation.

Methods: Maternal serum soluble VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in 45 normal pregnant women, 13 preeclamptic pregnant women and 11 women with preterm labor.

Results: Maternal soluble VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin concentrations showed a negative correlation with gestational age ($p<0.05$). In preeclampsia, serum VCAM-1 (1272.5 ± 873.66 ng/mL) and P-selectin (66.68 ± 86.57 ng/mL) concentrations were significantly higher than those in normal pregnancy (VCAM-1 421.15 ± 241.18 ng/mL, P-selectin 22.76 ± 8.26 ng/mL) after correction of gestational age. There were no significant difference in VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin concentration between preterm and normal pregnant women.

Conclusion: VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin may play an important role in the normal process of placentation during early pregnancy. Serum concentrations of VCAM-1 and P-selectin can use as clinical marker of preeclampsia.

Key words: Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), P-selectin, preeclampsia, Preterm labor

서 론

자간전증과 조산은 임신중 발생하는 흔한 합병증으로 진단이 된 후에는 적절한 치료방법이 없어 주산기 이환율과 사망률에 가장 많은 영향을 주고 있다. 따라서 이 두 질환의 경우 예방이 가장 좋은 치료방법이나 아직 질환의 원인이 알려져 있지 않으며 따라서 조기진단방법 또한 개발되어 있지 않다.

최근 자간전증의 병태생리로 태반형성이상이 논의되고 있으며 태반형성이상으로 인한 저산소증에 의하여 여러 가지 자간전증 증세가 나타난다고 보고되어 있다. 즉 용모세포가 나선동맥을 침투하는 과정 중 용모세포의 표면수용체가 혈관의 표면수용체의 양상으로 변화하여 나선동맥을 파괴함으로써 정상적인 태반의 착상이 이루어지고 원활한 자궁태반혈액순환이 이루어지는데¹ 자간전증의 경우 자궁근층내의 나선동맥을 파괴하지 못함으로 자궁태반혈액순환의 장애가 일어난다는 것이다.

용모세포의 침투가 왕성한 시기에는 혈관에 많이 존재하는 integrin 형태와 결합하는 Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)이나 Intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1)이 태반이나 혈청내에 충분한 농도가 있으리라고 생각되므로 자간전증과 같이 태반형성이상이 발생하는 질환의 경우 정상임신과는 cell adhesion molecule의 농도에 차이가 있을 것으로 추측할 수 있다. 또한 자간전증의 경우에는 혈관내벽의 손상으로 인하여 혈액인자 들의 손상이 이루어지게 되는데 이러한 경우 혈소판의 활성화에 의하여 P-selectin의 농도 또한 정상임신과는 차이가 있을 것으로 생각된다. 특히 이러한 변화들은 병태생리과정 중 초기단계에 속하는 것으로 태반형성이 이루어지는 임신초기에 발생할 것으로 자간전증의 예측인자로 활용 가능할 것이다.

조산의 주된 원인의 하나는 자궁내 감염으로^{2,4} 자궁내 감염으로 인하여 cytokines 및 프로스타글란딘의 생성이 증가하여 자궁근의 수축을 일으켜 조산이 발생한다고 알려져 있다. 따라서 염증반응시 증가하는 양상을 보이는 cell adhesion molecule을 측정이 조산의 조기진단에 도움을 줄 수 있을 것이다.

그러나 이들을 예측인자로 활용하기 위해서는 임신주수에 따르는 정상임신에서의 농도변화를 아는 것이 먼저 이루어져야 하는데 아직 임신시기에 따른 cell adhesion molecule 농도 9의 변화에 대한 보고는 드물고 그 결과 또한 일관성이 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 정상임신에서 VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin의 임신주수에 따른 변화를 알아보고 cell adhesion molecule이 태반형성에 영향을 미치는 지를 확인하고 정상임신과 전자간증 및 조산과의 차이를 확인하여 자간전증 및 조산의 조기진단에 활용할 수 있는지 알아보려고 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 8월부터 2002년 3월까지 고려대학교 의과대학 부속 안산병원 산부인과를 방문 및 입원한 임신부 73명을 대상으로 혈청 adhesion molecule을 측정하였다. 이중 정상 임신부는 분만시까지 추적관찰하여 정상으로 분만하였던 임신 4주에서 임신 41주까지의 임신부 45명이었으며 자간전증 임신부는 13예, 조산된 임신부는 11예였다. 자궁외 임신 2예, 계류유산 1예 및 자궁내 사망 1예는 제외하였다.

자간전증은 임신 20주 이후에 최소한 6시간 간격으로 실시한 두 번의 검사에서 혈압 140/90 mmHg 이상, 뇨 검사상 1+(100 mg/dL) 이상의 단백뇨가 검출된 경우로 정의하였으며 중증 자간전증은 같은 방법으로 검사하여 혈압 160/110 mmHg 이상, 2+ 이상의 뇨단백이 검출된 경우로 정의하였다. 조산은 임신 37주 이전에 분만이 되었던 경우로 정의하였으며 임신 주수는 최종월경일을 기준으로 계산하였으며 최종월경일과 초음파로 계산된 임신주수가 2주 이상 차이가 나거나 최종월경일을 모르는 경우에는 초음파 검사로 계산된 임신주수를 사용하였다.

2. 혈청 adhesion molecule 검사

외래를 방문한 임신부는 공복상태와 상관없이 혈액을 채취하였으며 입원한 산모는 입원즉시 혈액을 채취하여 즉시 1,200 g에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리한 뒤 72시간 내 -80℃에서 측정시까지 보관하였다.

VCAM-1, ICAM-1과 P-selectin의 농도는 정량 sandwich enzyme immunoassay에 의하여 측정될 수 있도록 상품화된 enzyme-linked immunosorbent assay 키트(R&D System, USA)를 사용하였다. 인간의 VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin에 특이한 단클론항체가 플라스틱 배양액의 표면에 부착되어 있는 용기를 사용하였다. 100 μ L의 horseradish peroxidase가 부착된 인간 P-selectin에 대한 양 다클론항체를 용기에 점적하고 그 위에 100 μ L의 희석된 혈청표본을 배양액 안으로 점적한 후 상온에서 VCAM-1과 ICAM-1은 90분간, P-selectin은 60분간 배양하여 각각의 adhesion molecules이 표적항체에 부착되도록 하였다. 부착되지 않은 항체는 세척하여 버리고 100 μ L의 tetramethylbenzidine을 첨가하고 15분간 배양한다. 다시 100 μ L의 acid solution으로 반응을 멈춘 후 30분내에 620 nm에서 각 배양액의 흡광도를 분광광도계 해독판(spectrophotometric plate reader)에서 판독하였다. VCAM-1을 측정하기 위해서는 임신부의 혈청을 50배로 희석하였으며 ICAM-1의 측정을 위해서는 20배, P-selectin의 측정을 위해서는 20배로 희석하여 검사하였다. 각각의 혈청내 농도는 standard curve를 이용하여 측정되었다.

검사가 가능한 최저 농도는 VCAM-1은 2.0 ng/mL, ICAM-1은 0.35 ng/mL, P-selectin은 0.5 ng/mL이었다.

3. 통계처리

임신주수와 adhesion molecule 치의 상관관계는 Pearson 상관관계를 사용하였으며 자간전증, 조산과 정상임신과의 비교는 Wilcoxon two sample test를 사용하였으며 $p < 0.05$ 인 경우 유의있게 판정하였다.

결 과

1. 정상임신에서 혈청 adhesion molecule 치의 변화

임신 주수가 증가함에 따라 VCAM-1 ($r = -0.327$, $p < 0.02$), ICAM-1 ($r = -0.415$, $p < 0.01$) 및 P-selectin ($r = -0.317$, $p < 0.03$)의 농도는 감소하는 역상관관계가 성립된다(Fig. 1).

임신을 제1삼분기(임신 1-12주), 2삼분기(13-24주), 3삼분기(25-40주)의 3분기로 나누어 각 분기별 adhesion molecule의 변화를 살펴보면 VCAM-1의 농도는 각각 805.56 ± 256.76 ng/mL, 677.31 ± 220.96 ng/mL, 537.43 ± 298.48 ng/mL로 각 분기별로 차이가 있었으며($p < 0.03$) ICAM-1의 농도도 각각 174.22 ± 105.94 ng/mL, 151.23 ± 92.29 ng/mL, 88.26 ± 54.31 ng/mL로 유의한 차이가 있었으나($p < 0.01$) 혈청 P-selectin의 농도는 각각 59.34 ± 42.67 ng/mL, 62.02 ± 45.65 ng/mL, 34.46 ± 28.94 ng/mL로 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. The concentration of VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin according to trimester

	First Trimester (n=9)	Second Trimester (n=13)	Third Trimester (n=23)
VCAM-1* (ng/mL)	805.56 ± 256.76	677.31 ± 220.96	537.43 ± 298.48
ICAM-1† (ng/mL)	174.22 ± 105.94	151.23 ± 92.29	88.26 ± 54.31
P-selectin (ng/mL)	59.34 ± 42.67	62.02 ± 45.65	34.46 ± 28.94

*: $p < 0.03$, †: $p < 0.01$

임지는 외 9인. 정상임신과 합병증이 동반된 임신에서 VEGF, ICAM-1, P-selectin의 혈청농도 비교 연구

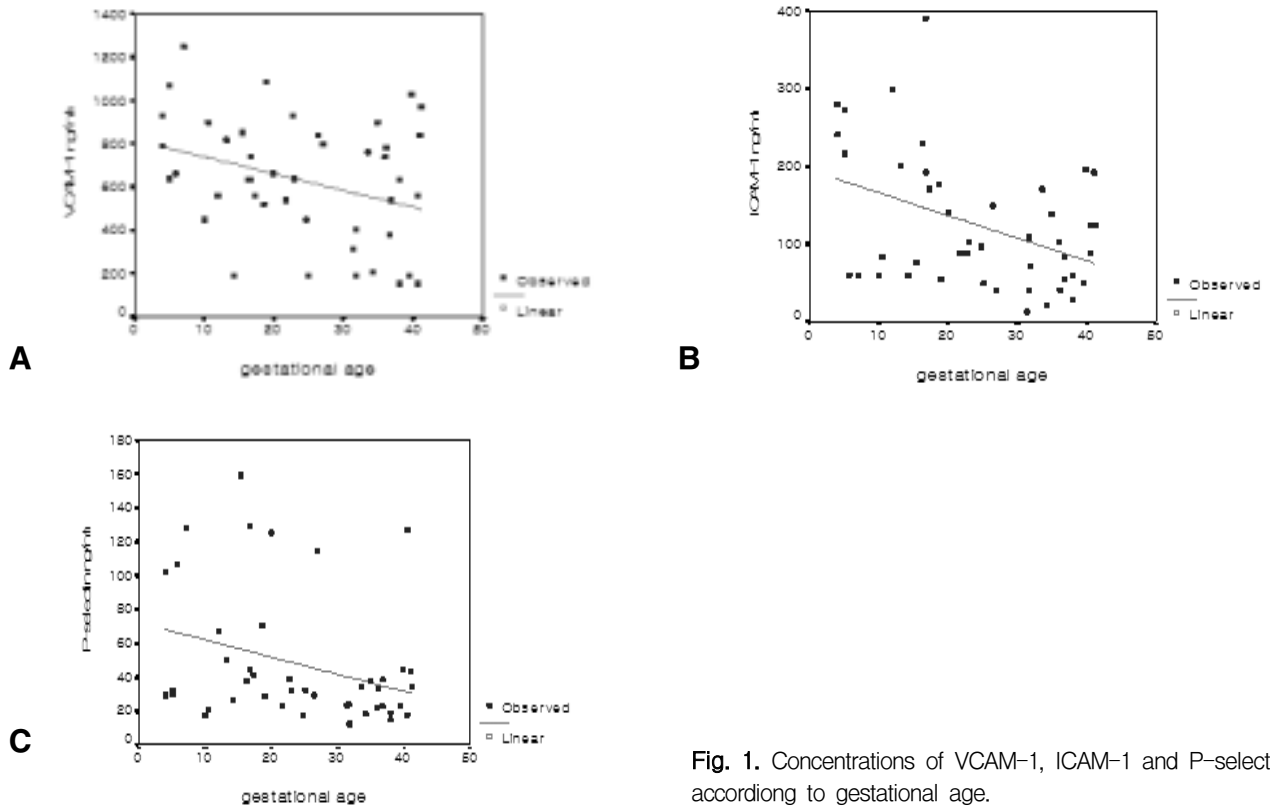


Fig. 1. Concentrations of VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin according to gestational age.

Table 2. Comparisons between normal pregnancy and preeclampsia

	Normal (n=14)	Preeclampsia (n=13)	p
Age (year)	30.41±4.56	29±5.13	0.97
Gestational age (weeks)	32.52±8.22	34.44±2.2	0.85
Body weight (kg)	70.63±11.41	73.75±13.17	0.73
Height (cm)	158.75±5.77	158.29±4.92	0.70
Hemoglobin (g/dL)	10.92±1.26	11.86±2.13	0.25
Hematocrit	33.04±3.69	36.05±5.94	0.19
Platelet counts	238500±64316.69	267250±60419.37	0.28
Systolic BP (mmHg)	111.67±14.03	152.50±23.75	<0.01
Diastolic BP (mmHg)	67.50±6.22	96.25±13.02	<0.01

2. 정상 임신부와 자간전증 임신부에서의 adhesion molecule 치의 비교

자간전증 임신부 13예와 자간전증 임신부의 임신주수와 차이가 없는 정상임산부 14예 사이에 연령, 몸무게, 신장, 헤모글로빈, 혈소판의 수치에는 유의한 차이가 없었으나 수축기 및 이완기 혈압은 유의한 차이를 보였다 (Table 2).

다시 위의 자간전증임산부와 정상임산부의 각 adhesion molecule 치를 비교하여 보았다(Table 3). VCAM-1의 경우 정상 임신부에서 421.15 ± 241.18 ng/mL, 자간전증에서 1272.50 ± 873.66 ng/mL로 통계적으로 의미있는 자간전증에서 높은 결과를 보여주며($p < 0.01$) P-selectin의

Table 3. The concentraion of VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin of normal pregnancy and preeclampsia

	Normal (n=14)	Preeclampsia (n=13)
VCAM-1* (ng/mL)	421.15 ± 241.18	1272.50 ± 873.66
ICAM-1 (ng/mL)	64.30 ± 43.27	142.75 ± 110.76
P-selectin (ng/mL)*	22.76 ± 8.26	66.68 ± 86.57

*: $p < 0.01$, *: $p < 0.03$

경우에도 각각 22.76 ± 8.26 ng/mL, 66.68 ± 86.57 ng/mL로 유의하게 자간전증에서 높았다($p < 0.03$). 그러나 ICAM-1의 경우에는 각각 64.30 ± 43.27 ng/mL, 142.75 ± 110.76 ng/mL로 유의한 차이가 없었다.

3. 정상 임신부와 조산 임신부에서의 adhesion molecule 치의 비교

조산이 발생하였던 임신 20주에서 36주 사이의 임신부 11명과 같은 주수의 정상 임신부 16명의 연령, 임신주수, 몸무게, 신장, 헤모글로빈, 혈소판의 수치, 수축기 혈압, 이완기 혈압을 비교한 결과 몸무게를 제외한 나머지 변수들은 차이가 없었다(Table 4).

VCAM-1의 경우 정상 임신부에서는 523.00 ± 263.40 ng/mL, 조산 임신부에서는 602.22 ± 369.76 ng/mL로 차이가 없었으며 ICAM-1의 경우는 정상에서 84.93 ± 46.76 ng/mL, 조산 임신부에서 121.78 ± 59.21 ng/mL로 증가하는 소견이 있었으나 통계적인 의미는 없었다. P-selectin의 경우에는 37.07 ± 34.51 , 24.45 ± 14.76 으로 조산 임신부에서 약간의 수치 저하가 있었으나 통계적인 의미는 없었다(Table 5).

Table 4. Comparisions between normal pregnancy and preterm

	Normal (n=16)	Preterm (n=11)	p
Age (year)	29.40 ± 3.00	27.71 ± 4.72	0.48
Gestational age (weeks)	28.10 ± 5.17	29.36 ± 6.29	0.60
Body weight (kg)	70.03 ± 11.75	53.71 ± 4.79	<0,01
Height (cm)	160.88 ± 6.85	157.71 ± 4.64	0.32
Hemoglobin (g/dL)	11.05 ± 1.22	11.00 ± 1.28	0.82
Hematocrit	33.24 ± 3.02	33.20 ± 3.88	0.86
Platelet counts	214000 ± 82293.68	263142 ± 46591.95	0.17
Systolic BP (mmHg)	110.00 ± 9.26	107.14 ± 11.13	0.38
Diastolic BP (mmHg)	67.50 ± 4.63	65.85 ± 7.87	0.95

Table 5. The concentraion of VCAM-1, ICAM-1 and P-selectin of normal pregnancy and preterm

	Normal (n=16)	Preterm (n=11)
VCAM-1 (ng/mL)	523.00±263.40	602.22±369.76
ICAM-1 (ng/mL)	84.93±46.76	121.78±59.21
P-selectin (ng/mL)	37.07±34.51	24.45±14.76

고 찰

VCAM-1은 막투과성 당단백으로 혈관 내막세포에서 만들어져 monocyte와 림파구의 integrin 수용체에 결합하여 유착과 혈관내로부터의 유출을 일으킨다. VCAM-1은 혈관형성인자로도 밝혀져 있으며 초기 태반형성에 중요한 역할을 하며 VCAM-1이 부족한 경우 비정상적인 용모세포의 침투가 일어날 수 있다.^{5,6} 혈관내벽세포와 monocyte에서 형성되는 막투과성 당단백인 intercellular adhesion molecule (ICAM-1) 또한 나선동맥으로의 용모세포 침투에 중요한 역할을 한다는 보고가 있으며 염증반응시 증가한다. P-selectin도 혈관내벽과 관계가 있는 세포표면 단백질로 내벽세포의 부적절한 기능을 알아볼 수 있는 지표로 활용될 수 있다.

이들 adhesion molecule들이 태반형성과 관계가 있다면 용모세포의 침투가 활발한 임신 제 1삼분기와 임신 제2삼분기 초기에 많이 생성되고 그 이후에는 감소할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 임신주수가 증가함에 따라 VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin의 혈청내 농도는 감소하는 양상을 보여 위의 가설이 옳다는 것을 확인하였다. VCAM-1의 경우 Raynor 등은 정상임신에서 임신주수에 따라 그 값이 감소한다는 것을 보고하였으나 Beckmann 등⁷은 임신 주수가 증가할수록 혈액내 VCAM-1의 수치는 증가한다고 보고하는 등 임신 주수별에 따르는 농도 변화에 대한 보고가 일부 되어 있으나 일치하지 않는 결과를 보인다. ICAM-1의 농도는 임신주수별로 비교한 연구가 아직 없다. 정상임신에서 P-selectin 농도의 변화는 Bosio 등⁸의 임신주수에 따라 특별한 변화가 없으며 이는 임신이 아닌 경우와도 차이가 없다는 보고가 있다. 그러

나 실제 임신중에는 염증반응이 일어나므로^{9,10} 임신중 P-selectin 농도는 임신이 아닌 경우와는 차이가 있을 것으로 생각되며 임신주수에 따라서도 영향이 있을 것으로 본다. 단지 정상임신의 경우 개개인에 따른 변화가 많으며 P-selectin은 혈관내에는 오직 수분동안만 존재하고 그 이후 세포내로 이동을 하므로 실제 생성되는 양을 알기는 매우 어려울 것이다. 본 연구에서도 검사시간의 차이가 매우 큰 것을 볼 수 있었으나 임신주수가 증가함에 따라 유의있게 감소하는 양상을 보여 P-selectin도 태반형성에 관여함을 알 수 있었다.

알려져 있는 임신중의 합병증 중 약 7-10%의 높은 빈도를 보이는 자간전증의 경우 용모세포의 나선 동맥으로의 침투가 정상 임신에 비하여 불완전하게 이루어져 원활한 자궁태반 순환이 이루어지지 않아 자궁내벽의 손상이 이루어지며 이로 인하여 백혈구, 혈소판 등이 활성화되고 혈관수축이 동반되어 고혈압 및 여러 가지 증세가 발생하는 것으로 알려져 있다. 따라서 혈관침투의 장애가 주원인이라면 자간전증에서의 VCAM-1이나 ICAM-1의 농도는 정상임신에 비하여 감소할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구 결과에 의하면 자간전증에서 VCAM-1의 농도는 정상임신에 비하여 유의있게 증가한 소견을 보여 이러한 adhesion molecule의 감소가 자간전증의 원인이라기 보다는 다른 원인에 의하여 용모세포의 침투가 방해받고 그에 대한 이차적 반응으로 이들의 농도가 증가하는 것으로 생각된다. Clausen 등은 차후 자간전증이 발생한 임신부의 임신 중기 혈청 VCAM-1과 ICAM-1의 농도는 정상임신보다 유의있게 증가하였다고 보고하였는데 그들은 특히 ICAM-1의 농도증가는 자간전증을 예측하는데 더욱 도움을 줄 수 있다고 강조하였다.¹¹ 반면에 Lyall 등¹²과 Fickling 등¹³ 및 Heyl 등¹⁴은 자간전증 임신부의 혈청에서 VCAM-1과 E-selectin의 농도는 증가하였으나 ICAM-1 치의 변화는 발견할 수 없었다고 보고하였다. 이렇게 다른 결과를 보이는 원인의 하나로는 ICAM-1이 일시적으로 lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)의 수용체에 결합을 하기 때문일 수도 있다. 본 연구에서는 자간전증 임신부의 ICAM-1의 농도는 정상임신에 비하여 증가한 소견을 보이기는 하였으

나 통계적인 의미는 없었다. 이는 연구의 대상이 작아서 통계적 의미를 얻지 못하였다고 보이며 추후 대상의 수를 증가하여 다시 검사할 필요가 있다고 생각된다.

P-selectin도 자간전증의 경우 증가한다고 알려져 있다. 특히 앞으로 자간전증이 발생할 산모의 혈청내 P-selectin의 농도는 의의있게 증가하여 임신 10-14주에 자간전증의 예측인자로의 활용가능성에 대하여 Bosio 등이 보고하였다. 본 연구에서도 자간전증과 정상 임신사이에 의의있는 차이가 관찰되었으나 몇몇 다른 연구에서는 자간전증과 정상임신간의 P-selectin 치의 차이가 없는 것으로 보고된 바도 있다.

조산 또한 흔한 임신중의 합병증의 하나로 가장 높은 주산기 사망률과 이환율의 원인이 되나 아직 그 원인이 밝혀져 있지 않은 질환이다. 최근 조산이 된 산모 태반에서의 cell adhesion molecule들의 양상이 만삭분만된 산모의 태반양상과는 차이가 있다는 보고가 있어 태아와 모체간의 비정상 면역반응 및 세포가 반응에 의한 태반형성의 장애가 원인의 하나로 생각되어지고 있으며¹⁵ 염증 또한 조산의 주요 원인의 하나로 알려져 있다. 만삭 산모의 태반이나 cytokine을 투여하여 염증반응을 유발한 용모세포 및 조산이 되었던 산모의 태반내의 혈관내벽에서는 ICAM-1이 발현이 되며^{16,17} 임신초기에는 발현되지 않고 임신 말기 진통이 없었던 군에서는 발현의 정도가 약하며 자발적인 진통이 있었던 군에서 현저히 발현이 많이 되는 것이 관찰되어 ICAM-1과 관련이 있는 염증반응이 분만진통과 연관이 있음을 시사하였다.¹⁴

태반에서의 발현은 임상적으로는 활용을 할 수 없는 단점이 있으므로 본 연구는 산모 혈청내 adhesion molecule이 조산이 발생한 군과 정상군에서 차이가 있는지 알아보고자 하였다. VCAM-1과 ICAM-1은 같은 임신 주수의 정상 임신부군에서보다 조산이 있었던 군에서 더 높은 농도를 보여주었으며 특히 ICAM-1의 경우에는 많은 차이를 보여주었으나 통계적인 의의는 없었다. 이러한 결과는 Steinborn 등¹⁸이나 Shaarawy 등¹⁹의 보고와는 일치하지 않는데 그 이유로 Steinborn 등이나 Shaarawy 등은 조산의 원인으로 용모양막염이 발생하였던 군을 선택하여 ICAM-1의 농도의 차이를 보았으나 본 연구에서

는 조산의 원인을 구분하여 보지 않은 것 때문이라 생각되며 대상의 수가 적은 것도 원인의 하나로 보인다.

실제 자간전증이나 조산의 경우 치료가 어려운데 그 이유는 병태생리학적인 변화는 임신 초기 태반형성시부터 발생하여 그 증상이 나타나는 시기에는 이미 질환이 현저히 진행된 상태이기 때문에 증상이 발현되기 전에 자간전증에 대한 진단을 내릴 수 있다면 예방이나 처치가 가능할 수도 있다. 이미 보고된 여러 논문에서 adhesion molecule이 자간전증시 증가하는 소견을 보였으며 본 연구에서도 자간전증의 경우 의의있는 증가를 보여 자간전증의 조기진단 및 예측인자로서의 가능성을 보여주고 있다. 그러나 임신중 일정한 농도를 보이지 않고 있는 adhesion molecule을 예측인자로 정하려면 임신기간에 따르는 정상 기준치가 필요하다. 그러나 이에 대한 연구는 거의 되어있지 않은 상태로 본 연구에서는 임신기간에 따르는 adhesion molecule들의 변화 및 그 기준치를 알아보고자 한 것에 큰 의미가 있다고 하겠다. 본 연구의 결과로 보면 VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin의 경우 임신기간의 증가에 따라 그 농도는 감소하는 역상관계가 성립하는 것을 확인할 수 있었으나 각 개인에 따라 수치의 차이가 심하여 기준치를 정하기는 어려웠다.

본 연구의 결과는 cell adhesion molecule들이 태반의 형성과 임신유지에 관여함을 입증하여 주었고 태반형성과 관계가 있는 질환 즉 자간전증이나 조산의 진단에 활용될 수 있는 기초자료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Gurtner GC, Davis V, Li H, McCoy MJ, Sharpe A, Cybulsky ML. Targeted disruption of the murine VCAM-1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Gene Dev* 1995; 9: 1-14.
2. Raynor BD, Parthasarathy S. Maternal serum vascular cell adhesion molecule concentration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4: 78-80.
3. Bekmann I, visser W, Struijk PC, van Dooren M, Glavimans J, Wallenburg HCS. Circulating bioactive tumor necrosis factor- α inducible cell adhesion molecule VCAM-1 in uncomplicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1247-67.
4. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in

- women who subsequently develop pre-eclampsia. *Br J Obstet and Gynecol* 2001; 108: 709-15.
5. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499-506.
 6. Sacks GP, Studenta K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 80-6.
 7. Clausen T, Djurovic S, Brosstad FR, Berg K, Henriksen T. Altered circulating levels of adhesion molecules at 18 weeks' gestation among women with eventual preeclampsia: Indicators of disturbed placentation in absence of evidence of endothelial dysfunction? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 321-5.
 8. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom JCP. The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does this indicate the mechanism of leukocyte activation? *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 485-7.
 9. Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selective elevated in serum in preeclampsia: does this indicate the mechanism of leukocyte activation? [letter: comment]. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 173-4.
 10. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schroder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with preeclampsia: Do cytokines like tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β cause endothelial activation? *Eu J Obstet Gynecol and Repro Biology* 1999; 86: 35-41.
 11. Xygmunt M, Wienhard J, Boving B, Munsedt K, Braems G, Bohle RM, et al. Expression of cell adhesion molecules in the extravillous trophoblast in placentas of preterm pregnancies and in placentas at term. *Zentralbl Gynakol* 1998; 120: 488-92.
 12. Steinborn A, Cohn C, Heger S, Niederhut A, Hildenbrand R, Kaufmann M. Labour associated expression of intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1) in placental endothelial cells indicates participation of immunological processes in parturition. *Placenta* 1999; 20: 567-73.
 13. Gaffuri B, Vigano P, Nozza A, Gornati G, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 messenger ribonucleic acid and protein in human term placental cells and its modulation by pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha). *Biol reprod* 1998; 58: 1003-8.
 14. Steinborn A, Sohn C, Scharf A, Geka F, Heger S, Kaufmann M. Serum intercellular adhesion molecule-1 levels and histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 671-6.
 15. Shaarasy M, El-Mallah SYS, El-Dawakhly ASA, Mossad M. The clinical value of assaying maternal serum and amniotic fluid intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in cases of premature rupture of membranes. *Cytokines* 1998; 10: 989-92.
 16. Steinborn A, Cohn C, Heger S, Niederhut A, Hildenbrand R, Kaufmann M. Labour associated expression of intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1) in placental endothelial cells indicates participation of immunological processes in parturition. *Placenta* 1999; 20: 567-73.
 17. Gaffuri B, Vigano P, Nozza A, Gornati G, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 messenger ribonucleic acid and protein in human term placental cells and its modulation by pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha). *Biol reprod* 1998; 58: 1003-8.
 18. Steinborn A, Sohn C, Scharf A, Geka F, Heger S, Kaufmann M. Serum intercellular adhesion molecule-1 levels and histologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 671-6.
 19. Shaarasy M, El-Mallah SYS, El-Dawakhly ASA, Mossad M. The clinical value of assaying maternal serum and amniotic fluid intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in cases of premature rupture of membranes. *Cytokines* 1998; 10: 989-92.

「국문초록」

목적: 임신성 고혈압과 조산은 임신 중 흔한 합병증 중에 하나로 조기에 진단하고 예방하는 것이 중요하다. 그러나 현재까지는 조기에 이들 질병의 발생을 예측할 수 있는 효과적인 진단 방법이 알려져 있지 않다. 따라서 태반의 발생이나 임신 중의 염증반응에 관여한다고 알려져 있는 vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule (ICAM-1) 및 P-selectin 등의 농도를 모체의 혈청에서 측정하여 이들 질병의 발생을 조기에 예측할 수 있는지 알아보고자 하였다.

연구 방법: 45명의 정상산모와 13명의 임신성 고혈압, 11명의 조산 환자를 대상으로 모체의 혈청에서 soluble VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin 농도를 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)를 이용하여 측정하였다.

결과: 모체의 VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin 농도는 임신이 경과할수록 감소하는 양상을 보였다($p<0.05$). 임신성 고혈압 환자에서 혈청의 VCAM-1 (1272.5 ± 873.66 ng/mL) 및 P-selectin (66.68 ± 86.57 ng/mL) 농도는 통계적으로 의미 있게 정상산모보다 높았다(VCAM-1 421.15 ± 241.1 ng/mL, P-selectin 22.76 ± 8.26 ng/mL). 조산과 정상 산모 사이에서는 VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin 농도 모두 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

결론: VCAM-1, ICAM-1 및 P-selectin은 태반의 발생에 중요한 역할을 담당하고 있으며 VCAM-1 및 P-selectin 농도가 증가할 경우 향후 임신성 고혈압의 발병을 조기에 예측할 수 있는 표지자로 임상에서 활용될 가능성을 제시하는 바이다.

중심단어 : Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), P-selectin, 자간전증, 조산
