

조산 위험성에 대한 예측 인자로서 임신 중기 양수내 matrix metallo-proteinase-9의 유용성에 대한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과*

이규창·오수영*, 박찬욱·박종신·전종관·윤보현

An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for spontaneous preterm delivery

Kyu Chang Lee, M.D., Soo-Young Oh, M.D.*, Chan-Wook Park, M.D., Joong Shin Park, M.D., Jong Kwan Jun, M.D., Bo Hyun Yoon, M.D.

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

*Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center,

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective: The purpose of this study was 1) to determine whether increased amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) concentration in mid-trimester is associated with subsequent spontaneous preterm delivery 2) to determine if any difference in mid-trimester amniotic fluid MMP-9 concentration according to the etiology of preterm birth.

Study design: This case-control study included 42 cases with spontaneous preterm delivery (<34 weeks) and 42 matched controls those who delivered at term. This study was conducted to compare mid-trimester concentrations of amniotic fluid MMP-9 in patients who delivered at term and in those who delivered before 34 weeks of gestation. Amniotic fluid MMP-9 concentration was compared according to the etiology of preterm delivery. Patients with abnormal fetal karyotypes or major anomalies were excluded. Amniotic fluid MMP-9 was measured by using specific immunoassays.

Results: The median amniotic fluid MMP-9 concentrations in patients with spontaneous preterm delivery (<34 weeks) were significantly higher than those of control cases (MMP-9: median, 1.50 ng/mL [range, 0.04-195.73 ng/mL] vs median, 0.84 ng/mL [range, 0.10-26.42 ng/mL], $P<0.05$). Amniotic fluid MMP-9 concentrations higher than 11.5 ng/mL had the highest specificity and odds ratio (sensitivity, 26.2% [11/42]; specificity, 97.6% [41/42]; OR, 17.3 [95% CI, 2.06-144.97]) in the identification of the patients with preterm delivery after genetic amniocentesis. There was no difference in amniotic fluid MMP-9 concentration according to the etiology of preterm delivery (preterm labor: median, 1.84ng/mL [range, 0.06-195.73 ng/mL] vs pPROM: median 1.15 ng/mL [range, 0.04-148.53 ng/mL], $P=NS$).

Conclusion: Elevated mid-trimester concentration of amniotic fluid MMP-9 is a risk factor for early spontaneous preterm delivery (<34 weeks). But there was no difference in amniotic fluid MMP-9 concentration according to the etiology of preterm delivery.

Key words: Preterm delivery, Matrix metalloproteinase-9, Amniotic fluid, Amniocentesis

조산은 전체 임신의 10-15%를 차지하며, 주산기 사망 및 이환율과 밀접한 연관성을 가지고 있다. 조산의 중요한 원인으로는 조기 진통(preterm labor, PTL)과 조기양막파수(preterm premature rupture of the membrane, pPROM)를 들 수 있는데, 이 두 가지가 전체의 조산에서 차지하는 비율은 80% 정도에 이른다.¹ 조기 진통 및 조기양막파수의 원인으로 자궁내 감염이 중요한 역할을 한다는 사실은 이미 잘 알려져 있으며 같은 조산이라 하더라도 자궁내 감염이 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 불량한 신생아의 예후를 나타낸다는 것도 잘 알려져 있다.²⁻⁵ 따라서 조기 진통 및 조기양막파수의 산모에 있어서 자궁내 감염을 산전에 진단 및 치료하는 것은 조산의 치료에 있어서 핵심적인 부분이라 할 수 있다.

진단적인 측면에 있어서 조기진통 및 조기양막파수에 병합된 자궁내 감염에 유용한 표식자로는 양수내 IL-6, MMP-8, MMP-9 등이 알려져 있다.⁶⁻¹⁰ 그러나 치료적인 측면에 있어서 이미 조기 진통 및 조기양막파수가 발생한 경우 자궁내 감염에 대한 항생제의 치료 효과는 제한적이며 조산을 막을 수는 없는 것으로 알려져 있다.¹¹ 이러한 원인으로는 이미 성립된 감염에 대해서 항생제 치료가 조산으로 이르는 cytokine-prostaglandin signaling pathway를 막을 수 없기 때문으로 생각된다. 이러한 연구 결과들은 자궁내 감염이 급성적이라기 보다는 어느 정도의 잠복감염(subclinical infection)의 시기를 지나서 발생하는 만성적인 경과라는 증거라고 할 수 있다.¹² 실제로 임신중기의 무증상 상태에서 이미 증가된 IL-6 또는 MMP-8의 농도가 이후의 조산과 관계가 있다는 연구 결과들이 발표된 바 있다.¹³⁻¹⁶

임신 중기 양수검사(mid-trimester amniocentesis)는 태아의 세포유전학적 이상(cytogenetic abnormalities)에 대한 검사로서 가장 널리 사용되고 있는 방법이다. 그러나 이 검사를 통해서 얻어진 양수는 세포유전학적 정보를 얻기 위한 목적 이외에 다른 임신과 연관된 합병증, 특히 조산의 위험도를 평가하는 데에 널리 사용되고 있지 못한 것이 현실이다. 따라서 임신 중기 양수검사에서 이미 증가된 조산 예측의 표식자가 개발된다면 이는 조산의

예방에 크게 기여하리라고 생각된다.

Matrix metalloproteinase는 세포외 바탕질(extracellular matrix)의 분해에 관련되어 조직의 재구성(remodeling)에 관여하는 zinc proteases의 일종이다. 특히 MMP-9은 gelatinase B라고도 불리우며 MMP-2 (gelatinase A)와 같이 주로 type IV, V collagen과 elastin을 분해하는 역할을 담당한다.^{17,18} 최근 연구자들에 의하면 matrix metalloproteinase-9(이하 MMP-9)이 조산 또는 만삭의 분만기전과의 관련성이 제시되었으며 특히 증가된 MMP-9의 활성도가 조산을 한 동물의 양수나 혈장(plasma)에서 증가된 소견을 보이고 조기양막파수가 있는 태아의 혈장에서 증가된 소견을 보였다고 보고되었다.¹⁹⁻²²

이러한 배경하에 본 연구의 목적은 1) 임신중기 무증상 상태에서 태아의 염색체 검사를 위한 양수검사 시행 후 자연 조산한 경우와 만삭 분만한 경우에 있어서 양수내 MMP-9의 농도가 차이를 보이는지를 알아보고자 하였으며, 2) 증가된 양수내 MMP-9의 농도가 이후 자연 조산의 위험성을 예측할 수 있는 지표가 될 수 있는지를 알아보고자 하였다. 3) 또한 조산의 원인에 따라서 임신중기 양수내 MMP-9의 농도가 차이를 보이는지를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 실험-대조군(case-control) 연구로 시행하였으며, 양수는 임신 중기에 태아의 염색체 이상유무를 알기 위하여 양수 검사를 시행한 산모의 보관된 양수를 사용하였다. 실험군은 임신 중기에 양수 검사를 시행하고 이후 임신 34주 이내에 조기 진통이나 조기양막파수로 조산한 42명의 산모를 대상으로 하였고 산모의 나이, 분만력, 양수검사를 시행한 주수 및 양수검사를 시행한 연도 등을 고려하여 임신 중기 양수 검사를 시행하고 임신 중독증이나 당뇨 등의 합병증 없이 만삭 분만을 한 42명의 대조군과 1:1 대응을 시행하였다(1:1 matching). 실험군 42명 중 조산의 원인이 조기 진통인 경우가 20명이었으

며 조기양막파수가 조산의 원인인 경우가 22명이었다. 실험군에는 태아 염색체의 이상, 주된 기형, 쌍태아, 양수 검사시 자궁경부의 개대(>1 cm), 양수검사시의 양막 파열의 증거가 있는 경우 등은 제외하였다. 대조군은 임신 중기에 양수검사를 시행하고 만삭으로 정상아를 분만한 경우로 하였으며, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 태아의 자궁내 성장지연, 태아의 선천성 기형 등이 있는 경우는 제외하였다.

2. 양수의 채취 및 MMP-9의 측정

양수 검사는 초음파 유도 하에 시행되었고 임신 중기에(15.4-33.0주까지) 시행 후 양수는 원심 분리를 시행하여 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)에 담아 -70℃에서 보관하였다. 양수내 MMP-9의 농도는 상판화되어 있는 enzyme-linked immunosorbent assay (Amersham Pharmacia Biotech, Inc, Little Chalfont, Bucks, UK)를 사용하여 측정하였다. 검사방법에서 inter-assay coefficient variance와 intra-assay coefficient variance는 7.5%, 2.2%였고 측정의 sensitivity는 0.156 ng/mL이었다.

3. 통계적 분석

비모수적 통계 방법을 사용하였으며 분율의 비교에는

U test를 시행하였다. 양수검사 후 자연조산을 예측하는데 있어서 적절한 cutoff value를 정하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) curve analysis를 시행하였으며, 양수내 MMP-9의 농도 증가와 이후 조산과의 관련성을 알아보기 위하여 logistic regression을 시행하였다. P값은 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징

Table 1은 대상군의 임상적 특징을 요약한 표로 두 군간에 산모의 평균 나이, 분만력, 이전의 임신에서 조산이 있었던 경우, 양수 검사 당시의 주수에는 유의한 차이가 없었다. 양수 검사 후 조산한 군에서의 평균 분만 주수는 30.0주(range: 18.0-33.6)였으며 양수검사 후 분만까지의 기간은 평균 5.4주(range: 0.2-15.1)였다.

2. 양수내 MMP-9의 농도와 자연 조산과의 관련성

임신 중기에 양수검사를 시행하고 이후 자연 조산을 한 군의 양수내 MMP-9의 농도는 임신중기에 양수검사를 시행 후 만삭에 분만을 한 군보다 유의하게 높았다

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of study population

	Spontaneous preterm delivery (n= 42)	Term delivery (n=42)	P
Median maternal age, years (range)	34 (25-43)	32 (25-41)	NS
Nulliparity	16 (38%)	16 (38%)	NS
History of spontaneous preterm delivery	3 (7.1%)	4 (9.5%)	NS
Median gestational age at amniocentesis, weeks (range)	19.3 (15.4-32.2)	19.3 (16.1-33.0)	NS
Median gestational age at delivery, weeks (range)	30.0 (18.0-33.6)	39.0 (37.5-41.3)	<.05
Median delivery time from amniocentesis to delivery, weeks (range)	5.4 (0.2-15.1)	19.4 (5.0-25.1)	<.05

NS, not significant

Fisher's exact test를, 연속 변수의 비교에는 Mann-Whitney

(matrix metalloproteinase-9: median, 1.50 ng/mL [range, 0.04-195.73 ng/mL] vs median, 0.84 ng/mL [range, 0.10-26.42 ng/mL], $P<.05$, Fig. 1). 임신중기 양수 검사 후 자연 조산을 예측하는데 있어서 양수내 MMP-9의 유용성을 알아보기 위하여 ROC curve analysis를 시행한 결과 양수내 MMP-9의 농도가 11.5 ng/mL 이상인 경우에 가장 높은 특이도와 상대위험도를 보였다(sensitivity, 26.2% [11/42]; specificity, 97.6% [41/42]; OR, 17.3 [95% CI, 2.06-144.97], Fig. 2).

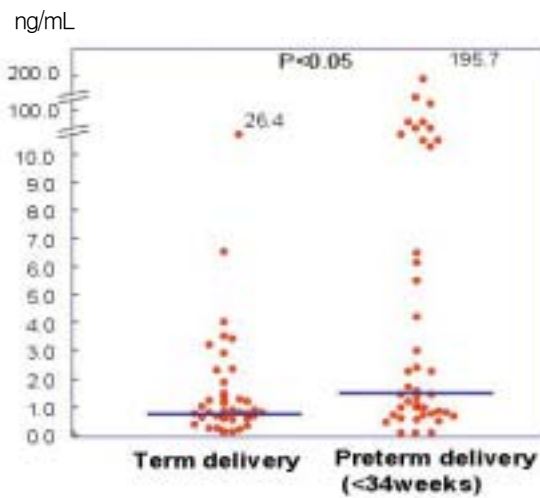


Fig. 1. Amniotic fluid MMP-9 concentrations in study and control group. Patients with spontaneous preterm delivery had significantly higher median amniotic fluid MMP-9 concentrations than did controls (MMP-9: median, 1.50 ng/mL [range, 0.04-195.73 ng/mL] vs median, 0.84 ng/mL [range, 0.10-26.42 ng/mL], $P<.05$).

3. 자연 조산의 원인에 따른 양수내 MMP-9의 농도의 차이

임신 중기에 양수검사를 시행하고 이후 자연 조산을 한 군에서 조산의 원인(조기진통 및 조기양막파수)에 따라서 양수내 MMP-9의 농도의 차이가 있는지를 알아보았다. Fig. 3은 조산을 한 군에서 조기진통에 의해 조산을 한 경우와 조기양막파수에 의해 조산을 한 경우의 임신중기 MMP-9의 농도를 나타낸 것으로 조산의 원인에 따라 두 군간에 양수내 MMP-9의 농도는 차이가 없었다

(조기진통군: median, 1.84 ng/mL [range, 0.06-195.73 ng/mL] vs 조기양막파수군: median 1.15 ng/mL [range, 0.04-148.53 ng/mL], $P=NS$).

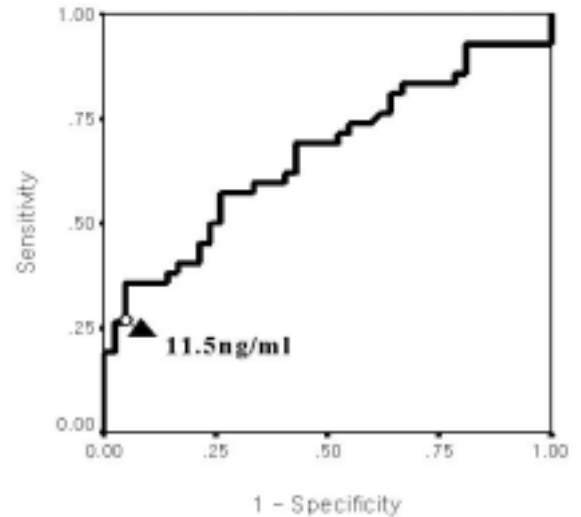


Fig. 2. Amniotic fluid MMP-9 concentrations: Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for the prediction of subsequent preterm delivery after genetic amniocentesis.

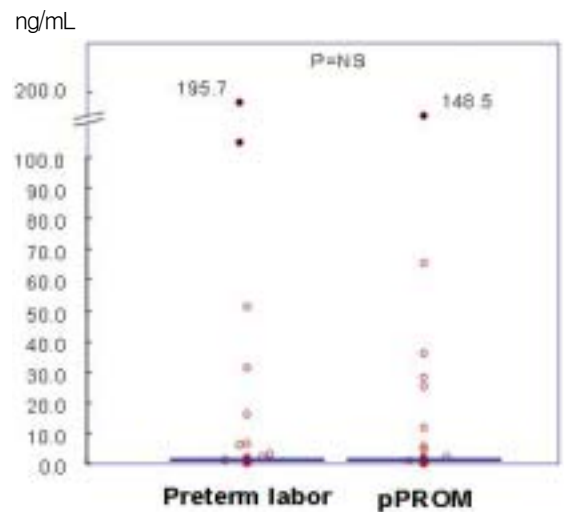


Fig. 3. Amniotic fluid MMP-9 concentrations according to the cause of preterm delivery. There was no difference in amniotic fluid MMP-9 concentration according to the etiology of preterm delivery (preterm labor: median, 1.84 ng/mL [range, 0.06-195.73 ng/mL] vs pPROM: median 1.15 ng/mL [range, 0.04-148.53 ng/mL], $P=NS$).

고 찰

본 연구 결과 임신 중기의 양수내 MMP-9의 농도 증가는 이후의 자연 조산 여부와 관련이 있으나 조산을 예측하는 데 있어서는 특이도는 높지만 상대적으로 낮은 민감도를 나타내었으며 양수 검사 이후의 자연 조산의 원인(조기진통과 조기양막파수)에 따라서 임신 중기 양수내 MMP-9의 농도가 차이가 없음을 보여주었다.

Matrix metalloproteinase는 세포외바탕질(extracellular matrix)의 분해에 관련되어 조직의 재구성(remodeling)에 관여하는 zinc proteases의 일종이다. 특히 MMP-9은 gelatinase B라고도 불리우며 MMP-2 (gelatinase A)와 같이 주로 type IV, V collagen과 elastin을 분해하는 역할을 담당한다.^{17,18} 양막은 collagen을 주성분으로 하고 있는데, collagen type I, III, V는 양막의 세포외바탕질을 구성하고, type IV는 양막의 기저막(basement membrane)의 주 구성요소로 해면층(spongy layer)과 그물층(reticular layer)에도 존재한다.²³ 따라서 양막의 기저막의 주성분을 이루고 있는 콜라겐 IV의 분해에 양수내 MMP-9가 관련된다라는 *in vitro* 연구 결과들이 보고되었고 양수내에서 비정상적으로 증가된 MMP-9은 양막의 기저막(basement membrane)의 주성분인 콜라겐 IV를 분해하여 조기양막파수의 원인으로 작용한다라는 가설이 제시되었다.²⁴

MMP-9과 조산과의 관련성에 관한 *in vivo* 연구 결과들을 요약하면 2000년 Maymon 등은 조기 양막 파수가 있는 경우, 진통이 있는 경우, 양수내 감염이 있는 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 양수내 MMP-9의 농도가 증가되었다고 보고하였으며²¹ 2001년 Locksmith 등도 비슷한 연구 결과를 보고하였다.²⁰ 또한 2002년 Romero 등은 조기진통 및 조기양막파수 산모의 제대혈 검사를 통한 태아의 혈액내에서 MMP-9의 농도를 비교한 결과 조기양막파수군에서 조기진통군에 비하여 더 높은 농도를 나타내었다고 보고하였다.²² 이들의 결과는 조기 진통은 프로스타글란딘과 같은 자궁수축물질을 증가시키고 조기양막파수는 MMPs와 같은 효소들을 증가시켜 조산을 유발한다는 가설에 잘 부합하는 결과이다.²⁵ 그러나 본 연구에서는 임신 중기의 양수내 MMP-9의 농도는 이후

의 조산의 원인에 따른(조기진통군 vs 조기양막파수군) 차이를 보이지 않았다. 따라서 임신 중기 무증상인 상태에서 증가된 양수내 MMP-9의 농도로 인하여 이후에 발생할 조산이 조기진통 나타날 것인지 조기양막파수로 나타날 것인지를 예측하는 것은 불가능할 것으로 판단된다. 실제로 조기 진통과 조기양막파수는 동반되어서 같이 나타나는 경우가 많이 있으며 따라서 각각의 독립적인 병태 생리뿐만 아니라 양수내 감염 등의 공통된 병태 생리의 기전도 어느 정도 공유하는 것으로 이해하는 것이 합리적일 것으로 생각된다.

한편, 최근에는 신생아 구획에서 MMP-9의 증가와 조산아의 이환과의 관련성에 관한 연구 결과들이 잇달아 발표되었는데 Curley 등은 33주 이전에 조산한 경우에 조직학적 용모양막염이 있었던 경우가 없었던 경우에 비하여 기관지폐흡인액(bronchoalveolar lavage)에서 MMP-9의 농도가 높았다고 보고하였고²⁶ 2004년 Schulz 등은 조산아를 대상으로 한 연구 결과 기관지폐이형성증 및 뇌실내출혈이 있었던 경우 신생아의 혈액에서 MMP-9의 농도가 증가되었다고 보고하였고²⁷ Ekekezie 등도 같은 해에 조산아의 만성폐질환이 발생한 경우가 그렇지 않은 경우에 비하여 기관지폐흡인액에서의 MMP-9/TIMP-1의 ratio가 높았다는 연구 결과를 발표하였다.²⁸

Vadillo-Ortega 등은 원숭이를 이용한 연구에서 진통이 생기기 전에 양수내 MMP-9의 농도가 유의하게 증가하는 것을 확인하였으며 이 결과를 근거로 양수내 MMP-9의 농도가 진통을 예측할 수 있는 유용한 지표가 될 수 있을 것이라고 하였다.¹⁹ 본 연구에서 임신 중기 양수내 MMP-9의 농도는 양수 검사 이후 조산을 한 경우가 양수 검사 이후 만삭 분만을 한 경우에 비해서 통계적으로 유의하게 높았다. 따라서 임신 중기 양수내 MMP-9의 농도를 측정하면 이후의 조산의 가능성을 예측하는데 도움이 될 것으로 생각되었다. 그러나 실제로 본 연구 결과를 분석한 결과 임신 중기의 무증상 상태에서 양수내 MMP-9의 농도가 증가된 경우(cutoff>11.5 ng/mL) 이후 34주 이전의 자연 조산을 예측하는 능력은 민감도 26.2%로 매우 낮은 반면 특이도 97.6%로 높은 수치를

나타내었다. 임신 중기의 무증상 상태의 양수로 이후의 자연조산을 예측하는 표식자로서의 유용성에 관한 다른 연구 결과들을 살펴보면 양수내 IL-6, MMP-8의 농도 증가가 이후의 자연 조산과 관계 있다는 보고들이 있으며,¹³⁻¹⁶ 특히, 윤 등은 양수내 MMP-8 (cutoff>23 ng/mL)이 상 증가된 경우 32주 이전의 자연 조산을 예측하는 능력은 민감도 42%, 특이도 99%, 양수내 interleukin-6의 농도가 증가된 경우(cutoff>0.6 ng/mL) 민감도 42%, 특이도 92%로 보고하였다. 반면 Harirah (2002) 등은 조기 진통 및 조기양막파수와 같이 이미 증상이 발생한 경우에 있어서 자궁내 감염을 진단하는데 양수내 MMP-9의 유용성에 대한 연구 결과, MMP-9의 농도를 13.6 ng/mL을 기준으로 하였을 때 77%의 민감도와 100%의 특이도를 보였다고 보고하였다.¹⁰ 이들의 연구 결과를 종합하면 이미 증상이 발생한 경우에는 양수내 MMP-9의 농도는 양수내 감염 등을 예측하는데 도움이 되는 검사이나 무증상인 상태에서의 양수내 증가된 MMP-9의 농도는 이후 조산 발생 예측에 있어서 상대적으로 낮은 민감도를 갖는다는 제한점이 있다. 이러한 연구 결과는 무증상 상태에서 조산을 예측하는 중요한 표식자로 알려진 질분비물내 파이프록테인의 농도 증가나 질 초음파로 측정된 자궁경관의 길이 등에서도 특이도에 비하여 민감도가 낮은 것과 비슷한 결과이다.

본 연구는 다음과 같은 두 가지의 제한점을 갖는다. 첫째, 임신 중기에 양수 검사를 시행하고 조산한 대상군에 대한 양수내 백혈구 수치 및 양수 배양 검사가 없다는 사실이다. 따라서 증가된 양수내 MMP-9의 농도가 이미 잠복된 감염에 의한 것이라는 추정만 할 수 있을 뿐이지 실제로 어떠한 균에 의한 양수내 감염이 있었는지 알 수는 없었다. 그러나 다른 연구자들에 의하면 임신 중기 양수내 감염과 관련된 가장 중요한 균주로는 ureaplasma urealyticum이 중요하다고 최근에 보고된 바 있다.²⁹⁻³¹ 둘째, 본 연구 결과만으로 양수내에 증가된 MMP-9이 어디에서 기원했는지는 알 수는 없었다. 양수내 MMP-9의 기원에 대해서는 만성적인 염증시 prostaglandin dependent pathway에 의해 단핵구 기원의 MMP-9이 증가한다고 알려져 있는바,³² 양수내 증가된

백혈구에서 기원할 가능성이 높지만 백혈구 이외의 세포 및 조직 즉, fetal membrane이나 자궁경부의 평활근 세포, 섬유아세포 및 영양배엽세포 등에서도 염증성 자극시 MMP-9이 발현이 된다고 알려져 있어 백혈구 이외의 조직에서 기원했을 가능성을 배제할 수 없다.³³⁻³⁶ 셋째, 본 연구는 실험-대조군 연구로써 각 군을 선택하는 데에 있어서 선택 오류(selection bias)의 가능성을 완전히 배제하기 어렵다. 따라서 임신중기 양수내 MMP-9과 이후의 자연 조산과의 관련성을 더욱 명확히 하고 임상적인 유용성을 파악하기 위해서는 좀 더 많은 수의 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 임신 중기 무증상 상태에서 증가된 양수내 MMP-9은 이후 자연 조산의 발생에 위험 인자이나 민감도보다는 특이도가 높은 특성을 갖고 있으며 증가된 양수내 MMP-9의 농도가 이후의 자연 조산의 원인 즉, 조기진통이나 조기양막파수에 따라서 차이를 보이지는 않았다.

참고문헌

1. American College of Obstetricians and Gynecologist: ACOG Committee. Opinion No. 147. Committee on Obstetrics Practice. Washington: The College; 1994.
2. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342: 1500-7.
3. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1997; 177(4): 825-30.
4. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 773-9.
5. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, 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(3): 675-81.
6. Romero R, Yoon BH, Mazar M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, 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.
7. Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet

- LB. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 172-8.
8. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Hagberg H. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes. *BJOG* 2005; 112(6): 719-24.
9. Park JS, Romero R, Yoon BH, Moon JB, Oh SY, Han SY, et al. The relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and funisitis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1156-61.
10. Harirah H, Donia SE, Hsu CD. Amniotic fluid matrix metallo-proteinase-9 and interleukin-6 in predicting intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 80-4.
11. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest JM, McNellis D, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 847-55.
12. Duncan JR, Cock ML, Suzuki K, Scheerlinck JP, Harding R, Rees SM. Chronic endotoxin exposure causes brain injury in the ovine fetus in the absence of hypoxemia. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13(2): 87-96.
13. Ghidini A, Jenkins CB, Spong CY, Pezzullo JC, Salafia CM, Eglinton GS. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels during the early second trimester are associated with greater risk of subsequent preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37(3): 227-31.
14. Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Cliver SP. Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(3): 546-50.
15. Yoon BH, Oh SY, Romero R, Shim SS, Han SY, Park JS, et al. An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1162-7.
16. Biggio JR Jr, Ramsey PS, Cliver SP, Lyon MD, Goldenberg RL, Wenstrom KD. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 109-13.
17. Matrisian L. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends Genet* 1990; 6: 121-5.
18. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991; 5: 2145-54.
19. Vadillo-Ortega F, Sadowsky DW, Haluska GJ, Hernandez-Guerrero C, Guevara-Silva R, Gravett MG, et al. Identification of matrix metalloproteinase-9 in amniotic fluid and amniochorion in spontaneous labor and after experimental intrauterine infection or interleukin-1 beta infusion in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1): 128-38.
20. Locksmith GJ, Clark P, Duff P, Saade GR, Schultz GS. Amniotic fluid concentrations of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 159-64.
21. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, et al. Evidence of *in vivo* differential bioavailability of the active forms of matrix metalloproteinases 9 and 2 in parturition, spontaneous rupture of membrane, and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(4): 887-94.
22. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1125-30.
23. Malak TM, Ockleford C, Bell S, Dalglish R, Bright N, Macvicar J. Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, IV, V and VI and their ultrastructural organization in term human fetal membranes. *Placenta* 1993; 14: 385-406.
24. Vadillo-Ortega F, Gonzalez-Avila G, Karchmer S, Cruz NM, Ayala-Ruiz, Lama MS. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 84-8.
25. Fortunato SJ, Menon R. Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(7): 1399-405.
26. Curley AE, Sweet DG, Thornton CM, O'Hara MD, Chesshyre E, Pizzotti J, et al. Chorioamnionitis and increased neonatal lung lavage fluid matrix metalloproteinase-9 levels: implications for antenatal origins of chronic lung disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4): 871-5.
27. Schulz CG, Sawicki G, Lemke RP, Roeten BM, Schulz R, Cheung PY. MMP-2 and MMP-9 and their tissue inhibitors in the plasma of preterm and term neonates. *Pediatr Res* 2004; 55(5): 794-801.
28. Ekekezie II, Thibeault DW, Simon SD, Norberg M, Merrill JD, Ballard RA, et al. Low levels of tissue inhibitors of metalloproteinases with a high matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio are present in tracheal aspirate fluids of infants who develop chronic lung disease. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1709-14.
29. Gerber S, Vial Y, Hohlfield P, Witkin SS. Detection of Ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003; 187(3): 518-21.
30. Perni SC, Vardhana S, Korneeva I, Tuttle SL, Paraskevas LR, Chasen ST, et al. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1382-6.
31. Nguyen DP, Gerber S, Hohlfield P, Sandrine G, Witkin SS. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2004; 32(4): 323-6.
32. Zhang Y, McCluskey K, Fujii K, Wahl LM. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF-alpha, granulocyte-macrophage CSF, and IL-1 beta through prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 1998; 161(6): 3071-6.
33. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 731-41.
34. Sato T, Ito A, Ogata Y, Nagase H, Mori Y. Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) induces pro-matrix metalloproteinase 9 production in human uterine cervical fibroblasts but interleukin 1alpha antagonizes the inductive effect of TNF alpha. *FEBS Lett* 1996; 392(2): 175-8.

35. Watari M, Watari H, DiSanto ME, Chacko S, Shi GP, Strauss JF 3rd. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. *Am J Pathol* 1999; 154(6): 1755-62.
36. 이지현, 신종철, 안현영, 양동은, 권인, 이귀세라 등. 배양된 인간 영양배엽세포주에서 세균내독소에 의한 MMP-2와 MMP-9의 발현에 있어서 COX-2의 역할. *대한산부회지* 2002; 45: 1752-46.

「국문초록」

목적: 이 연구의 목적은 1) 임신중기 양수내 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)의 농도 증가가 이후의 자연 조산과 연관성이 있는지를 확인하고 2) 조산의 원인에 따른 양수내 MMP-9 농도의 차이가 있는지를 확인하려는 데에 있다.

연구 방법: 이 연구는 실험-대조군의 연구 방법을 사용하였으며, 임신 중기에 양수검사를 시행한 후 34주 이전에 조산을 한 42명의 산모를 실험군으로 하고 만삭에 정상 분만을 한 42명의 산모를 대조군으로 하여 1:1 대응을 시행하였다. 조산을 한 42명의 산모 중 조기진통에 의한 경우가 20명, 조기양막파수에 의한 경우가 22명이었다. 양수내 MMP-9의 농도를 만삭분만을 한 군과 조산을 한 군간에 비교하였고, 조산의 원인에 따라서도 비교하였다. 태아에게 염색체 이상이나 심각한 기형이 있는 경우는 연구에서 제외하였다. 양수내 MMP-9의 농도 측정은 특이적인 면역학적 검사를 사용하였다. 결과의 통계적인 분석은 Mann-Whitney U tests, Fisher exact tests, receiver-operating characteristic (ROC) curves 등을 이용하였다.

결과: 임신중기 양수내 MMP-9의 농도는 34주 이내에 조산을 한 경우가 만삭분만을 한 경우에 비해서 유의하게 증가된 소견을 보였다(median, 1.50 ng/mL [range, 0.04-195.73 ng/mL] vs median, 0.84 ng/mL [range, 0.10-26.42 ng/mL], $P<0.05$). 임신중기 양수검사후 조산을 예측하는데 있어서는 양수내 MMP-9의 농도가 11.5 ng/mL (sensitivity, 26.2% [11/42]; specificity, 97.6% [41/42]; OR, 17.3 [95% CI, 2.06-144.97]) 이상인 경우에 가장 높은 특이도와 상대위험도를 보였다. 양수내 MMP-9의 농도는 조산의 원인에 따라서는 별다른 차이를 보이지 않았다 (조기진통군: median, 1.84 ng/mL [range, 0.06-195.73 ng/mL] vs 조기양막파수군: median 1.15 ng/mL [range, 0.04-148.53 ng/mL], $P=NS$).

결론: 임신 중기 양수내 MMP-9의 농도가 증가된 소견은 34주 이전의 자연 조산을 예측할 수 있는 유의한 위험인자이나, 그 농도는 조산의 원인에 따른 차이를 보이지 않았다.

중심단어 : 조산, Matrix metalloproteinase-9, 양수, Amniocentesis
