

조기진통 및 조기양막파수의 선별검사로서의 임신 일삼분기 *Mycoplasma Hominis*와 *Ureaplasma* *Urealyticum* 소변 검사의 유용성

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실, 순천향대학교 부속 부천병원*

방성윤 · 이정재 · 한상확 · 박은희 · 김미경 · 최규연 · 김태희* · 이임순 · 이권해*

The Efficacy of *Mycoplasma Hominis* and *Ureaplasma* *Urealyticum* Urine Test in First Trimester as a Screening Test of Preterm Labor and PROM

Seong Yun Bang M.D., Jeong Jae Lee, M.D., Sang Hwak Han, M.D.,
Eun Hee Park, M.D., Mi Kyung Kim, M.D., Kyu Yeon Choi, M.D.,
Tae Hee Kim, M.D.*, Im Soon Lee, M.D., Kwon Hae Lee, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Seoul, *Bucheon, Korea

Objective: To evaluate the effectiveness of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in first trimester of pregnancy as the precipitating factor of preterm labor and PROM after second trimester of pregnancy.

Methods: Between May 2003 and May 2004, we studied 120 pregnant women who visited our hospital for antenatal care. We obtained urine sample between 7 and 10 week's gestation by last menstruation day and ultrasound check up. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* was identified by Mycoscreen kit (Mycoblast, international microbio, Paris, France)

Results: Solitary *Mycoplasma hominis* was detected in 1 of 120 urine samples (0.8%). And solitary *Ureaplasma urealyticum* was detected in 39 of 120 urine samples (32.5%); Preterm labor was occurred in 3 women and no one of 3 women resulted *Mycoplasma hominis*, but one case of 3 women resulted *Ureaplasma urealyticum*. (Sensitive 33.3%) PROM was occurred in 27 women and none of 27 women resulted *Mycoplasma hominis*, but 8 of 27 women resulted *Ureaplasma urealyticum*. (Sensitive 29.2%)

Conclusion: *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in first trimester of pregnancy was not adequate screening test to predict preterm labor and PROM after second trimester of pregnancy.

Key words: Preterm labor, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, Screening test

서 론

1937년 Dienes와 Edsall에 의하여 바르톨린선 농양(Bartholin's gland abscess)에서 최초로 마이코플라스마가

분리된 이후 폐렴마이코플라스마 (*Mycoplasma pneumonia*), 마이코플라스마 퍼멘탄스 (*Mycoplasma fermentans*), 마이코플라스마 프리마툼 (*Mycoplasma primatum*) 등 여러 종류의 마이코플라스마가 발견되었다.¹ 이들 마이코플라스마 중 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰에 의한 여성 생식기내 감염과 불임, 반복적 자연유산과 사산, 용모막염, 산욕열, 저체중아 등과의 관련

접수일 : 2006. 11. 13.
주관책임자 : 이정재
E-mail: jjlee@hosp.sch.ac.kr

성에 대한 많은 보고가 있는 등,² 산부인과 영역에서 마이크로플라스마 감염의 임상적 의의에 대한 관심이 고조되고 있다. 특히 산과영역에서 조산의 밝혀지지 않은 여러 가지 원인 중 자궁내 감염이 주목받기 시작하였다.³⁻⁵ 이러한 자궁 내 감염에 의한 숙주 반응인 사이토카인 (cytokines)의 분비에 의해 만성적 태아손상이 유발되어 심각한 선천성 장애인 뇌성마비와 기관지 폐이형성증 등이 초래된다는 것이 밝혀지고 있어,^{6,7,9} 정확하고 신속한 자궁 내 감염의 산전 진단과 주산기 예후의 측정이 필요한 현실이다. 이미 여러 연구에서 조산 및 조기양막파수시 감염의 원인균은 마이크로플라스마가 높은 비율을 차지하고 있다고 밝혀져,^{2,3} 조산의 예방과 치료에 있어 마이크로플라스마의 감염을 간과해서는 안 될 것으로 생각된다. 그래서 본원에서는 이러한 마이크로플라스마의 감염을 임신 초반기에 선별검사 (screening test)로 시행하여 이 검사가 향후 산모들의 조기진통 발생률과 상관관계에 대하여 연구하였다. 과거에는 이러한 마이크로플라스마의 배양이 힘들어 임상에 적용하기 힘들었으나 다행히 최근에는 분자 생물학의 발전으로 인해 이러한 세균의 배양 및 검출이 비교적 정확해 졌다. 현재 국내외에서 마이크로플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰과 조산의 연관성에 대해 연구들이 진행되고 있으나 아직 그 연구가 미흡한 상황이다. 이에 본원에서는 임신 초반기에 마이크로플라스마와 우레아플라스마의 검출을 하여 임신 중반기 이후 조기진통을 예측할 수 있을지에 대한 의문을 가지고 이 연구를 시행하였다. 선별검사로 시행하였기 때문에 산모의 내진 시 불편함을 덜기 위해 질분비물 대신 소변을 검체로 선택하였다. 현재 국내에서 조기진통을 예측하기 위해 많은 시도들이 행해지고 있지만 마이크로플라스마에 관해 시행한 연구는 거의 없어 이에 저자들은 임신 초기에 마이크로플라스마 선별검사를 시행하여 이것이 임신 중반기 이후 조기진통의 발생과 어떠한 연관성이 있는지 조사하여 그 임상적 의의를 분석하였고 선별검사로서의 의의를 평가하기 위해 양성결과가 나온 산모에게 예방적인 항생제 요법은 사용하지 않았다.

연구대상 및 방법

본 연구는 2003년 5월부터 2004년 5월까지 본원에서 산전 진찰을 받은 산모 120 명을 대상으로 하여 임신 초기 (평균 제태연령 7-10주)에 소변을 채취하여 마이크로플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰을 배양하였다. 대상의 연령에는 제한을 두지 않았고 과거 자궁경부 무력증 및 습관성 유산 등 조산의 과거력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 그리고 당뇨 및 결핵 조직 질환과 면역결핍질환과 같이 감염에 감수성이 높은 경우도 대상에서 제외하였다. 그리고 대상을 본원에서 분만을 하여 산전진찰 과정 전체를 추적관찰 할 수 있었던 경우만을 대상에 포함하였다. 조기진통의 정의는 월경주기가 규칙적인 경우는 마지막 월경 시작일을, 월경 주기가 불규칙한 경우는 초기 임신시 초음파 소견을 기준으로 임신 37완전 주 이전에 분만한 경우를 조산으로 정의하였다. 또한 조기진통으로 입원 시는 분만 진통은 매 10분마다 2회 이상의 규칙적인 자궁수축이 있고, 자궁경관의 변화가 동반되는 경우로 정의하였다. 검체의 채취는 산모의 소변을 200 ml 중간뇨로 채취하였다. 마이크로플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 감염 여부는 마이코스크린 키트 (Mycofast, international microbio, Paris, France)에 의하여 확인하였다. 마이코스크린 키트는 10개의 배지로 나뉘어 있으며, 첫 번째부터 세 번째 배지는 린코마이신 (lincomycin)을 함유하고 있어 마이크로플라스마 호미니스의 배양을 억제하여 우레아플라스마 우레알리티쿰의 감염만을 확인할 수 있도록 하였으며, 네 번째부터 아홉 번째까지의 배지는 항생제에 대한 내성 확인을 위해 항생제 (doxycycline, roxythromycin, ofloxacin)를 함유한 배지로 구성되어 있고, 열 번째 배지는 에리트로마이신 (erythromycin)을 함유하고 있어 우레아플라스마 우레알리티쿰의 배양을 억제하여 마이크로플라스마 호미니스만의 감염을 확인할 수 있도록 하였다. 검사 20-30분 전 냉장 보관 (2-8℃) 중이던 Mycofast를 실온에서 준비한 후 채취한 검체를 액체성 표본에 희석하여 100 μ l 표본배지 (media)에 떨어뜨린 후 파라핀 오일 (paraffin oil)을 점적하였다. 이후

Table 1. Mycoplasma and Ureaplasma infection

Cause of organism		Number of infection	Infection rate
M (+)	U (+)	2	1.6%
M (-)	U (+)	39	32.5%
M (+)	U (-)	1	0.8%
M (-)	U (-)	78	65.0%

M: *Mycoplasma hominis*, U: *Ureaplasma urealyticum*

24시간 동안 35-37℃로 배양하였으며, 이는 우레아플라스마 우레알리티쿰과 마이코플라스마 호미니스의 감염 시 요소 (urea)와 아르지닌 (arginine)이 대사되면서 생산된 암모니아가 산도를 알칼리화하여 표본배지의 색깔 (yellow- orange)을 밝은 분홍 (bright pink)색깔로 변화시키게 되는 것에 근거하여 표본배지의 색깔변화로 감염 여부를 판단하였다.

결 과

1. 대상

연구에 참여한 산모들은 총 120명으로 산모의 나이는 24세에서 42세 사이로 평균 연령은 31.4세였으며, 초산모는 67명, 경산모는 53명이었다. 이들의 평균 제태 연령은 38주 6일이었고 이들 중 만삭에 분만한 경우는 117예, 조기진통으로 입원이 필요한 예는 3예였고 조기양막 파수는 27예로 이 경우 모두 제태 연령 36주에 분만하였다.

2. 빈도

총 임신부 120명 중 마이코플라스마 호미니스에 단독 감염된 경우가 1명으로 0.8%, 우레아플라스마 우레알리티쿰에 단독감염된 경우가 39명으로 32.5%, 혼합감염은 2명으로 1.6%를 차지하였다 (Table 1). 이는 임신 중 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰에 관해 발표된 연구들에 비해서 감염률이 떨어지는데 이는 대상 산모군의 검사시기와 검체물의 차이에서 비롯되는 것으로 생각되며 아울러 성적 경험이나 사회

경제적인 여건, 문화적 차이 역시 영향을 미칠 것으로 사료된다.

3. 감염과 조기진통과의 관계

양막파수 총 27명 중 마이코플라스마 호미니스에 단독감염된 경우는 없었고 우레아플라스마 우레알리티쿰에 단독감염된 경우는 8예로 29.2%의 민감도를 보였다 (Table 2). 조기진통을 주소로 내원한 산모 총 3명 중 마이코플라스마 호미니스에 단독감염된 경우는 없었고 1명이 우레아플라스마 우레알리티쿰에 감염되어 33.3%의 민감도를 보였다 (Table 3).

고 찰

최근 신생아학의 발달로 인해 조산의 단기적 합병증

Table 2. *Ureaplasma urealyticum* infection analysis

	Ureaplasma infection			
	Negative	Positive	Total	Sensitive
PROM	19	8	27	29.2%
Preterm	2	1	3	33.3%
Total	21	9	30	30.0%

Table 3. *Mycoplasma hominis* infection analysis

	Mycoplasma infection			
	Negative	Positive	Total	Sensitive
PROM	27	0	27	0.0%
Preterm	3	0	3	0.0%
Total	30	0	30	0.0%

에 대한 치료가 효과적으로 이루어져 조산아의 생존율이 크게 향상되었으나 아직도 조산으로 인한 신생아 사망이 전체 주산기 사망의 50-70%를 차지한다는 보고가 있어,⁸ 현재 산부인과 영역에서 조기진통의 원인과 치료에 대한 연구가 진지하게 이루어지고 있다. 이러한 조기진통 및 조기양막파수의 원인으로 감염이 가장 많은 부분을 차지하고 있는 사실은 이미 오래전부터 밝혀진 사실이고,^{3-5,19} 이러한 감염에 의한 숙주 반응인 사이토카인의 분비에 의해 여러 가지 신생아 질환을 일으킨다는 사실도 밝혀지고 있다.⁹ 이런 이유로 정확한 자궁 내 감염의 산전진단 및 치료가 시급한 과제로 남아 있는 것이 현실이며 이중 마이코플라스마와 우레아플라스마의 산전진단의 비중 역시 증가하고 있는 추세이다.²⁰

임신 중 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 감염빈도에 대해 밝혀진 몇몇 논문에 의하면,^{10,11,13} 우레아플라스마 우레알리티쿰의 경우 Mardh 등은 68.4%,¹¹ 그리고 국내 박 등은 42.6%의 분리율을 보고하였고,¹⁰ 마이코플라스마 호미니스 감염의 경우 McCormack 등은 21.3%의 분리율을,¹³ 국내 박 등은 18.2%의 분리율을 보고하여,¹⁰ 본원에서 연구한 결과와 비교하여 볼 때 본원에서 우레아플라스마 우레알리티쿰이 32.5%, 마이코플라스마 호미니스가 0.8%의 분리율로 나와 본원의 연구결과가 더 낮은 감염빈도를 보였다. 앞서 말한 Mardh 등과 McCormack 등의 경우는,^{11,13} 연구 시기가 1970년대였고 검체물 채취는 질분비물에서 하여 본원이 소변에서 검출한 것과 차이를 보였으며 검체 분석 방법 역시 PPLO broth를 사용하여 본원의 마이코스크린 키트와 달라 연구 사이에 많은 차이를 보였다. 그리고 국내 박 등은 비교적 최근에 연구한 결과였으나 검사 대상군이 조기진통을 주소로 입원한 임신 중반기 이후의 산모를 대상으로 하여 후향적 연구를 시행하여 본원의 연구가 무증상의 산모를 대상으로 하여 전향적으로 연구로 실시되었고 검체물 역시 박 등은 질분비물에서 검출하여 PPLO broth를 사용하여 이 연구 역시 본 연구의 연구방법과는 차이를 보였다.¹⁰ 그러므로 이런 연구간의 감염률의 차이는 대상 산모들의 연구 당시 임신주수와 검체물의 종류 및 검체분리법에 의해 영향을

받을 것으로 추측된다. 또한 감염률은 환자들의 성적 경험이나 사회경제적인 여건, 문화적 차이에 의한 것으로 생각되므로 이의 병인론이나 역학적인 관계에 대해서는 앞으로 더 활발한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

앞서도 언급했던 것처럼 부인과 질환과 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 연관성을 다루는 다수의 논문들은 이 균주가 비임균성 요도염,¹⁴ 불임,¹⁵ 골반염,^{11,16} 습관성 유산,^{16,17,18} 저체중아 출산 및 양막염, 산욕기 발열과 관련이 있는 것으로 보고하고 있다. 그리고 특히 임신 중 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 감염이 조산과 밀접한 관계가 있음을 밝히는 논문들이 많이 보고되고 있다. 하지만 실제로 조기진통과 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 감염을 임상에 직접 활용한 경우는 아직 보고되지 않은 실정이다.

그래서 본원에서는 2003년 5월부터 2004년 5월까지 순천향대학교병원 산부인과에 산전진찰을 위해 방문한 120명의 산모를 대상으로 이러한 조기진통 및 조기양막파수를 예측하기 위한 선별검사로서 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰검사를 마이코스크린 키트를 이용하여 120명의 산모를 대상으로 시행하였다. 연구 결과는 조기진통이 발생한 3예의 경우 이들의 임신 일삼분기 소변 검출에서 마이코플라스마 호미니스가 양성인 경우는 1예도 없었으며 우레아플라스마 우레알리티쿰이 양성인 경우는 1예로 33.3%의 민감도를 나타내었고 조기양막파수가 발생한 27예의 경우 이들의 임신 일삼분기 소변 검출에서 마이코플라스마 호미니스가 양성인 경우는 1예도 없었으며 우레아플라스마 우레알리티쿰이 양성인 경우는 8예로 29.2%의 민감도를 나타내었다. 위의 결과로 비추어 조기진통을 예측하기 위한 선별검사로서 임신 초기 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 검사는 비효율적인 검사임이 밝혀졌다. 하지만 본 연구에서는 임신부의 소변을 통한 검체 채취였으므로 질분비물 등을 이용한 경우는 결과가 달라질 수 있고 연구 대상 산모의 제태 연령을 달리하여 연구 하였을 때의 결과가 본 연구와 달라질 수 있다는 점을 간과해서는 안 될 것이다.

참고문헌

1. Dienes L, Edsall G. Observation on the L. organism of Kleiberger. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 36: 740-4.
2. Di Musto JC, Bohjalian O, and Millar M. Mycoplasma hominis type 1 infection and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; 41: 33-7.
3. Johnson JW. Obstetric aspects of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 15-6.
4. 송태복, 조기분만진통의 원인적 인자. *대한산부회지* 1992; 35: 646-61.
5. Romero R, Mazar M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-84.
6. Arias F, Tomich P. Etiology and outcome of low birth weight and preterm infants. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 277-81.
7. 문정빈, 이기주, 강석범, 김길자, 김테레사, 박중신 등, 조기분만진통 임신부에서 자궁내 감염의 산전 진단과 주산기 예측의 예측에 있어 양수내 백혈구 수 측정과 양수 배양검사의 비교 연구. *대한산부회지* 1999; 42: 2315-21.
8. Rush RW, Keirse MJ, Howat P, Baum JD, Anderson AB, Turnbull AC. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J* 1976; 2: 965-8.
9. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
10. 박지영, 김동오, 허준용, 서호석, 박용균, 주갑순 등. 임신말기 산모와 신생아 Ureaplasma Ureaticum 감염률에 대한 조사. *대한산부회지* 1994; 37: 252-60.
11. Mardh PA, Westrom L. T-mycoplasma in genitourinary tract of the female. *Acta Pathol Microbiol Scand Section [B] Microbiol Immunol* 1970; 78: 367-74.
12. Chang MW, Choi TK, Yoshii Z, Matsuo Y. Isolation of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis from patients with genitourinary tract infection. *Hiroshima J Med Sci* 1984; 33: 53-56.
13. McCormack WM, Rosner B, Lee Y. Colonization with genital mycoplasmas in women. *Am J Epidemiol* 1973; 97: 240-5.
14. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL, A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981; 1: 1288-91.
15. Idriss WM, Patton WC, Taymor ML. On the etiologic role of ureaplasma urealyticum (T-mycoplasma) infection in infertility. *Fertil Steril* 1978; 30: 293-6.
16. Moller BR, Sparre Jorgensen A, From E, Stenderup A. Chlamydia, mycoplasmas, ureaplasmas, and yeasts in the lower genital tract of females. Comparison between a group attending a venereal disease clinic and a control group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 145-9.
17. Naessens A, Foulon W, Cammu H, Goossens A, Lauwers S. Epidemiology and Pathogenesis of Ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66(6): 513-6.
18. Caspi E, Solomon F, Sompolsky D. Early abortion and Mycoplasma infection. *Isr J Med Sci* 1972; 8: 122-7.
19. Naessens A, Foulon W, Volckaert M, Amy JJ, Lauwers S. Cervical and placental colonization by Ureaplasma urealyticum in pregnant women and fetal outcome. *J Infect Dis* 1983; 148: 333.
20. Cassell GH, Davis RO, Waites KB, Brown MB, Marriott PA, Stagno S, et al. Isolation of Mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation.: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 294-302.

「국문초록」

목적: 조기진통 예측 인자로서의 임신 제 일삼분기 마이코플라스마 호미니스 (*Mycoplasma hominis*)와 우레아플라스마 우레알리티쿰 (*Ureaplasma urealyticum*) 소변 검사의 유용성을 평가하고자 한다.

연구방법: 2003년 5월부터 2004년 5월까지 순천향대학교병원 산부인과에 산전진찰을 위해 방문한 120명의 산모를 대상으로 하였으며 이들 산모들은 내원 당시 제태연령 7주에서 10주 사이 였다. 이들 산모들을 대상으로 소변을 채취 하였다. 제태연령은 마지막 월경 시작일을 기준으로 하여 임신 제 일삼분기에 포함되는 경우 초음파를 시행하여 그 소견 역시 제태연령에 합당한 경우로 하였다. 제태연령을 기준으로 임신 37완전 주 (37 completed weeks) 이전에 분만 한 경우를 조산으로 정의 하였다. 검체 채취는 산모의 소변으로 하였고 마이코스크린 키트 (*Mycoscreen kit*) (*Mycofast*, international microbio, Paris, France)에 의하여 확인하였다.

결과: 총 임신부 120명 중 마이코플라스마 호미니스에 단독감염된 경우가 1명으로 0.8%, 우레아플라스마 우레알리티쿰에 단독감염된 경우가 39명으로 32.5%, 혼합감염은 2명으로 1.6%의 감염율을 보였다. 조기진통 3명중 마이코플라스마 호미니스에 단독감염된 경우는 없었고 우레아플라스마 우레알리티쿰에 단독감염된 경우는 1예로 33.3%의 민감도를 보였고 양막파수 총 27명 중 마이코플라스마 호미니스에 단독감염된 경우는 없었고 우레아플라스마 우레알리티쿰에 단독감염된 경우는 8예로 29.2%의 민감도를 보였다.

결론: 임신 일삼분기에 산모의 소변을 통해 시행한 마이코플라스마 호미니스와 우레아플라스마 우레알리티쿰의 검출은 임신 중반기 이후의 조기진통 및 조기양막파수를 예측하는 선별검사로는 부적절하다.

중심단어 : 조기진통, 마이코플라스마 호미니스, 우레아플라스마 우레알리티쿰, 선별검사
