

임신 중기 유전적 양수 검사시 정성 Matrix Metalloproteinase-8 Preterm Delivery Kit와 Interleukin-6 농도의 조산 평가의 가치 여부

을지의과대학교 산부인과학교실

이병관 · 오관영 · 송영래 · 김기환 · 강경화 · 노정훈 · 양윤석 · 박준숙 · 황인택

A Qualitative Matrix Metalloproteinase-8 Preterm Delivery Kit and Interleukin-6 Concentration at the Time of Mid-Trimester Genetic Amniocentesis is a Valuable in the Risk Assessment for Preterm Delivery

Byung Kwan Lee, M.D., Kwan Young Oh, M.D., Young Rae Song, M.D.,
Ki Hwan Kim, M.D., Kyung Hwa Kang, M.D., Jung Hun Rho, M.D.,
Yoon Seok Yang, M.D., Joon Suk Park, M.D., In Taek Hwang, M.D.

Department of Obstetric and Gynecology, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Objective: The purpose of this study was to determine if qualitative MMP-8 PTD kit and interleukin-6 concentration can identify patients at risk for spontaneous preterm delivery in patients undergoing mid-trimester genetic amniocentesis.

Methods: A case-control study was conducted to compare mid-trimester amniotic fluid qualitative MMP-8 PTD kit with interleukin-6 concentration in 14 cases of patients who delivered before 34 weeks and 30 cases of patients who delivered after 37 weeks. Patients with abnormal karyotypes, major anomalies, multiple pregnancy and those with delivery within the first week after amniocentesis were excluded.

Mann-Whitney U test, Fisher's exact test and receiver-operating characteristic curve were used for statistical analysis.

Results: Using the qualitative MMP-8 PTD kit had higher sensitivity, specificity and Odds ratio than IL-6 concentration in the identification of the patients with preterm delivery after genetic amniocentesis (Sensitivity 57% [8/14], Specificity 90% [27/30], Odds ratio 12.0 [95% CI, 2.4-59.1]. The median amniotic fluid IL-6 concentration in patients with preterm delivery were significantly higher than those of full-term delivery (median 0.59 ng/mL [range: 0.19-1.78] vs median 0.27 ng/mL [range: 0.01-1.0], $p=0.004$).

Conclusion: Amniotic fluid qualitative MMP-8 PTD kit and interleukin-6 concentration can be used to improve the risk assessment for preterm delivery in patients who undergo mid-trimester genetic amniocentesis.

Key words: MMP-8 PTD kit, Interleukin-6, Preterm, Mid-trimester, Amniotic fluid

서 론

조산이란 임신 제 37주 이전에 분만되는 경우로 정의

하며 전체 분만의 약 10%를 차지하고 주산기 사망과 이환의 가장 중요한 원인이다.¹

최근 신생아학의 발달로 조산아에 대한 예후가 크게 나아지긴 했으나 일단 조산아가 발생하면 막대한 의료 비용 뿐 아니라 조산아의 치료 과정 중 신체적, 정신적 장애가 발생할 경우는 그 보다 훨씬 많은 비용이 소요 되기에 이는 자칫 사회적 비용으로까지 인식되어 진다.

접수일 : 2006. 12. 3.
주관책임자 : 황인택
E-mail: ithwang@eulji.ac.kr

* 이 논문은 2005년도 범석학술장학재단 연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

조산을 일으키는 여러 원인 중 근래 가장 많은 관심을 기울이고 있는 분야가 전체 조산의 약 30~40%를 차지하고 있는 자궁내 감염이다.² 산전에 자궁내 감염을 진단할 수 있는 방법들로는 양수 내 세균배양, 그람 염색, 백혈구 수, 포도당 농도, IL-6와 같은 cytokine 농도 등 다양한 방법들이 있으나, 1993년 Romero 등은 이 중 양수 내 IL-6 농도가 가장 민감한 검사라 하였다.³

현재 모체 혈중의 IL-6와 자궁내 또는 태아에서의 IL-6는 일반 연구 기술로는 구별이 잘 되지 않는다. 그러나 모체에서와 자궁내에서의 IL-6 농도가 서로 일치하지 않는 데에서 자궁내 감염은 국소화 되는 것이고 자궁에서 분비되는 cytokines는 모체 혈중에서와 분리되는 것으로 알려져 있다.⁴

또 다른 감염의 표지자는 호중구 콜라겐 분해 효소인 matrix metalloproteinase-8 (MMP-8)인데 이는 염증이 있는 곳에서 발견이 되어 양막강내에 미생물이 침입한 흔적이 있으면 상승되어 나타난다. 따라서 MMP-8의 농도가 조기진통 및 조기 양막파수 산모에서 유의하게 증가하는 것이 밝혀지고,³ 또한 제대염과의 연관성도 높은 것으로 알려져 있다.⁵

하지만 치료적인 측면에서는 이미 조기진통 및 조기 양막파수가 발생한 경우 자궁내 감염에 대한 항생제 치료는 제한적이고 조산을 막을 수는 없다고 알려져 있고,⁶ 이는 자궁내 감염이 급성적으로 발생한다기 보다 어느 정도의 잠복감염의 시기를 지나 발생하는 만성적인 경과와 결과라고 생각할 수 있다.⁷

최근 이러한 MMP-8의 특징을 이용하여 만들어진 정성 MMP-8 Preterm delivery (PTD) check kit는 양수 중에 들어 있는 MMP-8이 immunochromatography 원리로 kit의 항체-항원-항체 복합체를 형성하여 판독하게 만들어져, 정량적으로 하는 검사와 달리 외래에서도 빠르고 간편하게 사용되어 질 수 있어 자궁내 감염 여부를 신속하게 진단할 수 있다는 장점이 있다.

본 연구에서는 임신중기 유전적 양수검사시 채취된 양수로 정성 MMP-8 PTD kit와 정량 IL-6와 같은 cytokine을 이용하여 조산을 예측할 수 있는지 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

임신 중기 유전적 양수검사시 얻어진 양수를 가지고 case control법에 의하여 임신 34주 이전에 조기 분만된 14case와 임신 37주 이후에 만삭 분만된 30case를 가지고 산모 연령, 다산력, 양수 적응증, 양수 검사 주수, 분만 주수 등을 비교하였다.

염색체 검사결과 비정상적인 핵형이 나왔거나, 주기형이 있는 경우, 다태임신, 양수 천자 후 일주일 내에 진통이 생겨 분만이 된 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 양수 천자

모든 대상 산모에서 사전 동의를 얻은 후 초음파 유도 하 경복부 양수천자를 시행하였다. 22게이지 척수 천자 침을 가지고 무균적으로 시행하였으며 이때 가능한 태반을 피하여 양막강내로 삽입하여 약 20 cc 양수를 채취하였다. 채취된 양수는 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도의 측정 전까지 -70℃에서 보관하였다.

3. MMP-8 PTD kit

이는 Immunochromatographic assay를 이용하여 산모의 양수중에 들어 있는 MMP-8을 1회 조작으로 검사할 수 있는 시약으로, 대조선과 검사선으로 이루어진 진단 kit이다. 검사선 영역에 MMP-8항체가 코팅되어 있고 발색 물질인 골드 콘쥬게이트에 접합되어 있는 항원결정기(epitope)가 다른 MMP-8항체와 검사하고자 하는 시료중의 MMP-8과 반응 후 immunochromatography 원리로 이동하여 검사선 영역에서 direct sandwich원리에 의해 항체-항원-항체 복합체를 형성하여 검사선이 보라색으로 발색한다.

검사방법은 양수 25 µg을 검체 희석액 100 µg에 희석한다. 검액 100 µg을 채취하여 검체 점적부위에 떨어뜨려 약 10분 후 판독한다. 결과 판정은 대조선 위치에

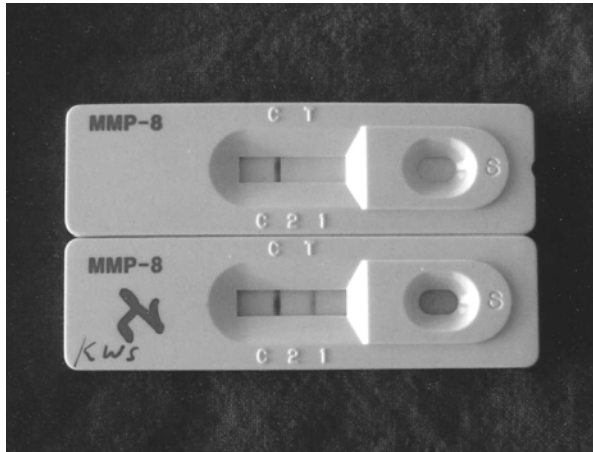


Fig. 1. MMP-8 PTD kit. The result was considered positive when 2 violet colored bands were visible. (Upper: negative, lower: positive, C: Control, T: Test)

만 밴드가 나타나면 음성, 대조선과 검사선 위치에 두 밴드가 나타나면 양성으로 하되 어떠한 밴드에도 나타나지 않으면 재시험을 한다 (Fig. 1). 이 kit는 MMP-8 양수 농도가 10 ng/ml 이상인 경우 양성으로 판정하도록 되어 있고 양성인 경우 조산의 위험성을 나타낸다.

4. 양수 IL-6 측정

통상적인 효소면역 측정법을 이용하였다 (R&D, Mi-

nneapolis). 보관된 양수를 700 g에서 10분간 원심분리하여 침전물을 제거하고 상층액을 2개로 하여 중복 측정하였다. Intraassay & Interassay coefficient of variation은 10% 미만이었다.

5. 통계적 분석

임신주수등 연속형 변수의 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하였고 비율의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다. Receiver-operating characteristic (ROC) curve를 사용하여 양수 IL-6의 각 농도 값에 대한 진단적 민감도와 위양성률 (1-특이도)의 관계를 기술하고 진단에 가장 유용한 양수 IL-6값 (cutoff value)을 결정하였다.

결 과

표 1은 조산군과 만삭군에서의 일반적인 특징을 비교한 것으로 평균 산모 나이, 분만력, 양수시기 등 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 평균 분만 주수의 비교시 조산군에서 32.8주 (range; 27.1-33.9)였으며, 만삭군에서 39.7주 (range; 37.3-41.7)이었다.

그림 2에서는 ROC curve를 통해 조산을 일으킬 수 있는 IL-6 농도의 기준값을 민감도와 특이도를 모두

Table 1. Clinical characteristics according to the delivery pattern

Characteristic	preterm delivery (n=14)	Term delivery (n=30)	P
Mean maternal age, yr (\pm SD)	34.5 \pm 3.0	34.3 \pm 4.3	NS
Nulliparity	7	15	NS
History of PTD	3	3	NS
Indication of amniocentesis			NS
Maternal age (\geq 35 yr)	4	10	NS
Abnormal triple test	6	15	NS
IVF case	2	0	NS
Anomaly of previous baby	1	4	NS
Familial anomaly history	1	1	NS
Median GA at amniocentesis	17.6 (15.1-21.6)	17.8 (15.0-20.6)	NS
Median GA at delivery	32.8 (27.1-33.9)	39.7 (37.3-41.7)	$p < 0.001$

yr: years old, PTD: preterm delivery, IVF: in vitro fertilization, GA: gestational age, NS: not significant

Table 2. Amniotic fluid analyte and identification of preterm delivery

Analyte	Sensitivity	Specificity	Odds ratio (95% CI)
MMP-8 (+)	57% (8/14)	90% (27/30)	12.0 (2.4-59.1)
IL-6 > 0.6 ng/mL	43% (6/14)	87% (26/30)	4.9 (1.1-21.7)

Table 3. Characteristic of 14 cases with preterm delivery after genetic amniocentesis

Case No.	Amniocentesis (wks)	Delivery (wks)	Maternal age (yr)	amniocentesis indication	Cause of Preterm birth	MMP-8 정성	IL-6 정량
1	19	32.7	34	triple (+)	PROM	+	0.94
2	18.9	32.3	31	triple (+)	PROM	+	0.60
3	16.9	32.6	33	triple (+)	PROM	-	0.31
4	20.6	27.1	34	triple (+)	PTL	-	0.41
5	15.4	32	31	family Hx.	PTL	+	1.43
6	17.4	32.9	40	age	PTL	+	1.78
7	21.6	32.9	31	triple (+)	PTL	-	0.19
8	18.1	31.3	34	anomaly Hx.	PTL	+	0.93
9	17.1	33	35	age	PTL	+	0.58
10	15.1	33.9	35	IVF	PTL	+	0.28
11	18	33	39	IVF	PTL	-	0.44
12	16	33.6	39	age	PTL	+	0.61
13	17.7	30.7	33	triple (+)	PTL	-	0.40
14	15.4	31.3	34	age	PROM	-	0.83

wks: weeks, yr: years old, Hx: history, IVF: in vitro fertilization, PROM: premature rupture of membrane, PTL: preterm labor

증가시킬 수 있는 0.6 ng/mL으로 설정하였다 (area under the curve 0.774, SE 0.072, $p=0.004$).

그림 3은 양수내 IL-6 농도를 두 군에서 비교한 것으로 median AF IL-6 값이 조산군에서 의미있게 높은 것을 보여주고 있다. (median 0.59 ng/mL [range: 0.19-1.78] vs median 0.27 ng/mL [range: 0.01-1.0], $p=0.004$).

표 2는 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도의 조산에 대한 민감도, 특이도, Odds ratio를 보여주는 것으로 MMP-8 PTD kit에 의한 방법이 민감도와 특이도에서 모두 높았다. (57% vs 43%, 90% vs 87%) 특히 Odds ratio는 MMP-8 PTD kit에서 12.0, IL-6에서 4.9로 MMP-8 PTD kit에서 약 2.5 배 높은 것으로 나타났다.

표 3은 14 case의 조산군의 각각의 일반적인 특징과 MMP-8 PTD kit 양성유무, IL-6 농도에 대해 기술하였다. 조산의 원인으로 조기 양막파수가 4 case, 조기진통으로 인한 조산이 10 case이었다.

고 찰

임신 중기에 시행하는 양수천자는 대부분 염색체 이상 유무를 확인하는데 가장 널리 쓰이는 방법이다. 이러한 임신 중기 유전적 양수검사시 채취된 양수를 가지고 감염 표지자 검사하여 조산의 위험을 평가하고자 한 본 연구는, 대부분 연구에서 조산아에서 출생시 제대혈을 통하거나 조기 양막파수된 산모에서의 양수를 가지고 검사했던 것과는 다른 방법이라 하겠다. 조산의 원인 중 가장 큰 비율을 차지하는 자궁내 감염의 예측 표지자로서 본 연구에서 사용한 것은 정성 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도이었다.

세포의 기질과 기저막을 분해시키는 endoproteinase인 MMP는 종류에 따라 (MMP-1,8,13) 섬유 콜라겐 type I, II, III의 삼중 나선 영역 (helical domain)을 나누는 독특한 능력을 가진다.^{8,9} 이 중 MMP-8은 전적으로 염증반응에

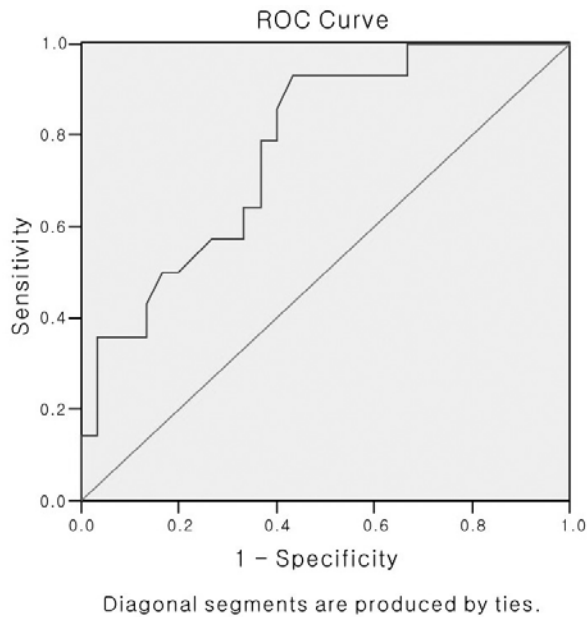


Fig. 2. Receiver–operating characteristic curve analysis of amniotic fluid IL-6 concentration in identification of preterm delivery (area under the curve 0.774, SE 0.072, $p=0.004$).

의한 호중구에서 분비되어 특히 콜라겐 type I에 주로 작용을 하고,¹⁰ 양막같은 태아막, 자궁벽, 자궁경부 기질에 침입하여 조기에 양막을 파수시키거나 조기진통을 일으키는 것으로 되어있다.¹¹

또한 MMP-8의 경우는 양수내 감염 뿐 아니라 제대염과도 높은 연관성이 있는 것으로 발표되었고,⁵ 양수내 MMP-8 농도가 높았던 조산아에서 이 후 뇌성마비 발생 위험이 증가한다는 보고도 있어서¹² 태아의 예후를 예측하는데도 유용할 것으로 생각되어진다.

이러한 MMP-8의 특징을 이용하여 최근 ELISA로 농도를 구하지 않고도 간편하고 빠르게 정성검사를 활용하는 MMP-8 PTD kit가 개발되어 사용되어지고 있는 바, 본 연구에서도 기존의 정량검사 대신 정성검사법을 이용하여 결과를 도출했다.

이러한 MMP-8 PTD kit의 장점으로 2006년 Nien 등은 첫째, 방법이 간단하고 둘째, 빠른 결과를 도출하며 (15분 이내) 셋째, 결과 판독이 쉽고 넷째, 사용되어 지는 kit를 실온에서 저장하기에 보존이 용이하며 다섯째, 정량검사와도 강한 상호관계를 보이며 여섯째, 다른 장비가

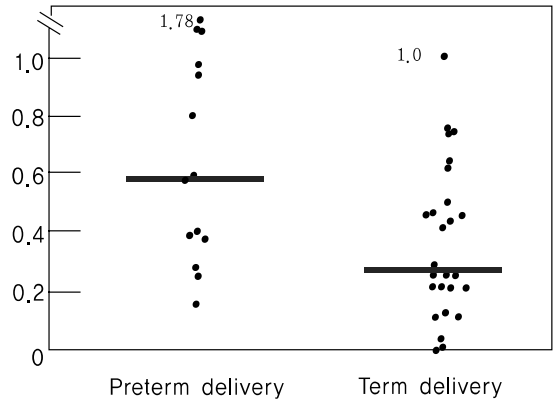


Fig. 3. Amniotic fluid IL-6 concentrations. Patients with preterm delivery higher median concentrations of amniotic fluid IL-6 than term delivery (median 0.59 ng/mL [range: 0.19–1.78] vs median 0.27 ng/mL [range: 0.01–1.0]).

들지 않아 비용이 비교적 저렴하다고 하였다.¹³

2003년 국내 학술대회에서도 윤 등이 정성 kit의 결과를 정량으로 확인한 바 충실한 판독결과를 보였다고 초록으로 발표하기도 하였다.

일반적으로 정량 기준으로 MMP-8농도가 23 ng/mL 이상인 경우 조산 위험 기준으로 정하고 있지만, 이 정성 kit는 10 ng/mL 이상인 경우 양성으로 판정하도록 되어 있어 검사 결과 양성이 나오면 권고적 예방적 항생제 사용 유무 때문에 반드시 정량적으로 확인을 할 것을 제조회사는 권하고 있으나 아직 항생제 요법에 대하여 정립된 바가 없어 본 연구에서는 정량적으로 확인을 하지는 않았다.

본 연구에서 MMP-8 PTD kit를 이용한 조산의 민감도는 57% (8/14), 특이도는 90% (27/30)로, 특이도가 높게 나왔으며 이는 2001년 Angus 등이 양수내 MMP-8 농도는 높은 음성 예측률로써 임상적 의의가 있으며, 자궁내 감염이 의심되는 상황에서 자궁수축억제제와 스테로이드 치료를 꺼리게 되는데 이를 측정함으로써 자궁내 감염을 배제하여 비교적 안전하게 투여할 수 있다고 주장하였다.¹⁴

또 하나의 양수내 염증 표지자로써 cytokine인 IL-6이다.

자궁내 감염시 생성된 cytokine은 자궁 수축 유발 물질

인 prostaglandin 생성을 촉진하여 조기 진통을 유발하는 한편,¹⁵ 자궁내 미성숙 태아 조직을 손상시켜 뇌실주위 백질 연화증, 뇌성 마비, 폐 이형성증 등 신생아 합병증을 유발시키는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸

그 중에서도 특히 IL-6는 감염시 초기에 분비되어 비교적 자궁내 감염 초기에도 진단이 가능하고 민감도와 특이도가 매우 높은 cytokine으로 생각되고 있다.^{19,20}

2000년 박 등은 산전에 자궁내 감염을 진단하고 주산기 예후를 예측할 수 있는 유용한 여러 cytokine중 특히 IL-6를 선택한 이유를 위에서 언급한 사실 이외에도 탈락막, 융모막, 영양막, 양막은 세균 등의 자극에 의하여 IL-6를 생성할 수 있기 때문에 탈락막과 융모막에 국한된 초기 자궁내 감염에서도 양수에서 측정 될 수 있을 것으로 생각되어 진다고 주장하였다.²¹

또한 Wenstrom 등은 임신 중기 유전적 양수 검사시 채취된 IL-6를 임신 34주 이전에 조기분만 산모를 대상으로 농도를 비교한 바 분만 주수가 낮을수록 IL-6 농도는 높았다 하여 IL-6 농도에 의한 염증 정도로 분만 진통 시작 시기를 짐작할 수 있는 결정인자가 될 수 있다고 하였다.²²

본 연구에서 IL-6의 ROC curve에 의해 정해진 기준값(cutoff value)을 0.6 이상으로 하였을 때 민감도 43% (6/14), 특이도 87% (26/30)를 보였다.

MMP-8 PTD kit와 IL-6의 민감도와 특이도 모두에 있어서 전자가 높게 나타나고, 각각의 Odds ratio가 12.0과 4.9로 나와 MMP-8 PTD kit에 의한 방법이 약 2.5배 높은 조기진통의 양수내 예측 표지자로서의 결과를 보여 본 연구에서는 MMP-8 PTD kit가 보다 더 우수한 표지자로서의 결과를 보였으나, 결국 모두에서 양수내 상승은 감염이라는 유사한 병적인 과정에 대한 반응이라는 것을 알 수 있다.

이러한 자궁내 감염이 있을 때 양수 배양검사시 가장 흔히 분리되는 *Ureaplasma urealyticum*은 조산아에서 신생아 합병증, 태반 염증성 병변 및 양수 cytokine이 증가하는 것으로 알려져 있는데^{22,23} 이는 경험적인 항생제를 투여하여 임신 기간을 연장시킴으로써 조산에 따른 여러 문제를 줄일 수 있는 시도를 하고 있지만 아직 항생제

요법이 자궁내 감염이 있는 상황에서 확실한 치료법이 될 수 있는가와 적절한 항생제 protocol을 제시하지 못하고 있기 때문에 앞으로 대규모의 임상시험이 필요한 상황이다.

끝으로 본 연구를 시행하는데 있어서 제한점은 조산군의 수가 적었다는데 있다. 조산군의 수가 많을수록 임신 중기 양수내 MMP-8 및 IL-6 농도와 자연 조산과의 관련성을 더욱 명확히 하여 임상적으로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 여겨지며, 앞으로 좀 더 많은 자료로서의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 임신 중기 유전적 양수검사시 채취된 양수로서 정성 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도를 측정함으로써 자궁내 감염을 진단하여 조산을 예측할 수 있는 좋은 지표로 사용 가능하며, 향후 적절한 항생제 protocol을 개발하여 감염에 의한 조산을 예방할 수 있는 방안이 강구되어야 할 것이다.

참고 문헌

1. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, 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 membrane. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 805-16.
2. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-84.
3. Romero R, Yoon BH, Mazor M. A comparative study of 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.
4. Wenstrom KD, Andrew WW, Tsunenobu T, DuBard MB, Johnston KE, Hemstreet GP. Elevated amniotic fluid interleukin-6 level at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 830-3.
5. Park JS, Romero R, Yoon BH, Moon JB, Oh SY, Han SY and Ko EM. The relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and funisitis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1156-61.
6. Andrew 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.
7. Duncan JR, Cock ML, Suzuki K, Scheerlinck JP, Harding R, Rees SM. Chronic endotoxin exposure cause brain injury in the ovine fetus in the absence of hypoxemia. *J Soc Gynecol Investig* 2006;

- 13(2): 87-96.
8. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Bianco K, Ghezzi F & Yoon BH. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membrane. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 914-20.
9. Tschesche H, Knauper V, Kramer S, Michaelis J, Oberhoff R, Reinke H. et al. Matrix metalloproteinase and inhibitors (Matrix Suppl No.1). Stuttgart: Gustav Fischer; 1992. p.245.
10. Hasty KA, Jeffrey JJ, Hibbs MS, Welgus HG. The collagen substrate specificity of human neutrophil collagenase. *J Biol Chem* 1987; 262: 10048.
11. Matsubara S, Yamada T, Minakami H, Watanabe T, Takizawa T, Sato I. Polymorphonuclear leukocytes in the fetal membranes are activated in patients with preterm delivery: ultrastructural and enzyme-histochemical evidence. *Placenta* 1999; 20: 185-8.
12. Yoon BH, Romero R, Kim M, Oh M, Kim JC, Lee JS, Moon JB & Park JS. Elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and the subsequent development of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 53.
13. Nien J, Yoon BH, Espinoza J, Kusanovic J, Erez O, Soto E, et al. A rapid MMP-8 bedside test for the detection of intra-amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 1025-30.
14. Angus SR, Segel SY, Hsu CD, Locksmith GJ, Clark P, Sammel MD, et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicates intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1232-8.
15. Romero R, Brody DT, Oyarzun E. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1117-23.
16. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
17. Yoon BH, Kim CJ, Romero R, Jun JK, Park KH, Choi ST. Experimentally-induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *Am J obstet Gynecol* 1997; 177: 797-802.
18. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
19. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor. *J Clin Invest* 1990; 85: 1392-400.
20. 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.
21. 박교훈, 윤보현, 김미하, 김길자, 김데리샤, 이흥균, 신희철. 조기 양막파수된 임신부에서 자궁내 감염의 산전 진단과 주산기 예측에 있어 양수내 IL-6 측정과 양수배양 검사의 비교 연구. *대한산부회지* 2000; 43(6): 1019-28.
22. 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: 546-50.
23. Yoon BH, Chang JW, Romero R. Isolation of Ureaplasma urealyticum from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 77-82.

「국문초록」

연구 목적: 본 연구 목적은 임신 중기 유전적 양수검사 시 채취된 양수로 정성 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도를 이용하여 자궁내 감염을 진단하고 조산을 예측할 수 있는 지 알아보고자 하는 것이다.

연구 방법: 임신 중기 유전적 양수검사 시 채취된 양수로 임신 34주 이전에 분만된 14 case와 임신 37주 이후에 분만된 30 case를 대상으로 정성 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도를 구하였다. 이때 염색체 검사 결과 비정상적인 핵형이 나왔거나, 주 기형이 있는 경우, 다태임신, 양수 천자 후 일주일 내에 진통이 생겨 분만이 된 경우는 대상에서 제외하였다. 통계 분석은 Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, Receiver-operating characteristic curve를 사용하였다.

결과: 정성 MMP-8 PTD kit에 의한 조산의 민감도는 57% (8/14), 특이도 90% (27/30), OR 12.0로 나왔고, IL-6의 민감도는 43% (6/14), 특이도 87% (26/30), OR 4.9를 보였다.

정성 MMP-8 PTD kit를 이용한 조산의 예측이 IL-6 농도에 의한 것보다 약 2.5배 높은 Odds ratio를 보였다. IL-6 농도의 평균값은 조산군에서 유의하게 더 높았다. 즉, median 0.59 ng/mL (range: 0.19-1.78) vs median 0.27 ng/mL (range: 0.01-1.0) ($p=0.004$).

결론: 임신 중기 유전적 양수검사 시 정성 MMP-8 PTD kit와 IL-6 농도는 조산을 예측할 수 있는 좋은 지표로 사용가능하다.

중심단어 : MMP-8 PTD kit, interleukin-6, 조산, 임신 중기, 양수