

임신중기 양수내 C-reactive protein의 농도와 자연조산과의 관련성

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

박찬욱 · 이승미 · 박중신 · 전종관 · 윤보현

Relationship Between an Amniotic Fluid C-Reactive Protein at the Time of Mid-Trimester Genetic Amniocentesis and Subsequent Spontaneous Preterm Delivery

Chan-Wook Park, MD, Seung Mi Lee, MD, Joong Shin Park, MD, PhD,

Jong Kwan Jun, MD, PhD, Bo Hyun Yoon, MD, PhD

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

Objective: The purpose of this study was to determine whether increased amniotic fluid C-reactive protein (CRP) concentration in mid-trimester is associated with subsequent spontaneous preterm delivery before 32 weeks.

Study design: This case-control study included 18 cases with spontaneous preterm delivery (≤ 32 weeks) and 90 matched controls those who delivered at term. This study was conducted to compare mid-trimester concentrations of amniotic fluid CRP in patients who spontaneously delivered before 32 weeks of gestation and in those who delivered at term with normal outcomes. Patients with abnormal fetal karyotypes, major anomalies, multiple pregnancy or medical complications, or those with cervical dilatation (>1 cm) or ruptured membranes at the time of amniocentesis were excluded. Amniotic fluid C-reactive protein was measured by using specific immunoassays.

Results: The median amniotic fluid CRP concentrations in patients with spontaneous preterm delivery (≤ 32 weeks) were significantly higher than those of control cases (median, 13.5 ng/mL [range, 0.8-572.7 ng/mL] vs median, 4.6 ng/mL [range, 0.2-125.8 ng/mL], $P < 0.05$). Amniotic fluid CRP concentrations higher than 40.0 ng/mL had the highest specificity and odds ratio (sensitivity, 39% [7/18]; specificity, 90% [81/90]; OR, 5.7 [95% CI, 1.8-18.5]) in the identification of the patients with spontaneous preterm delivery after mid-trimester genetic amniocentesis.

Conclusions: Elevated mid-trimester concentration of amniotic fluid CRP is a risk factor for early spontaneous preterm delivery (≤ 32 weeks).

Key words: Preterm delivery, C-reactive protein, Amniotic fluid, Amniocentesis, Mid-trimester

임신중기 양수검사는 산전에 태아의 염색체 이상을 확인하기 위해 광범위하게 사용되는 기술이나 향후 조산이나 자간전증 등의 고위험임신의 예측이나 임신합병증

등을 평가하기 위해 현재 널리 사용되어지지 않고 있다.

조산은 신생아 사망과 이환의 가장 주요한 원인으로 우리나라의 조산율은 1995년 4.38%에서 2003년 10.13%로 증가추세 있는 것으로 보고되고 있다.¹ 조산의 원인 중 가장 중요한 것은 자궁내 감염 및 염증으로 자궁내 감염으로 인해 발생하는 cytokine-prostaglandin signaling pathway는 조기진통을 야기하는 것으로 이미 잘 알려져

접수일 : 2008. 6. 2.

주관책임자 : 윤보현

E-mail: Yoonbh@snu.ac.kr

* 이 연구는 서울대학교 의과대학 산부인과학교실 지정기금 연구비의 일부의 지원으로 연구되었음.

있다. 자궁내 감염은 조기진통에서 10%,² 조기양막파수 산모에서 23%에서만 발견되나,³ 배양검사에서 자궁내 감염이 증명되지 않았지만 interleukin-6 (IL-6) 등의 cytokine이나 matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) 등이 증가된 경우로 정의되는 자궁내 염증이 있는 경우는 조기진통 산모에서 31%,² 조기양막파수 산모에서 42%에서나 보이는데,³ 이런 자궁내 염증이 있는 경우에는 자궁내 염증이 없는 경우에 비해 더 이른 주수에 조산하고 불량한 임신 및 신생아의 예후를 보임이 알려져 있다.^{2,3} 따라서 조기진통 및 조기양막파수의 산모에 있어서 자궁내 감염 뿐만 아니라 자궁내 염증을 산전에 진단 및 치료하는 것은 조산의 예방 및 치료에 있어서 매우 중요한 것이라 할 수 있다. 그러나 이미 조기진통 및 조기양막파수가 발생 한 경우에는 자궁내 감염 및 염증에 대한 항생제의 치료 효과는 제한적이며 조산을 막을 수는 없는 것으로 알려져 있다.⁴ 이는 이미 발생한 자궁내 감염 및 염증은 조산에 이르는 cytokine-prostaglandin signaling pathway를 촉발시켜 항생제로도 막을 수 없게 되기 때문인 것으로 사료된다. 이런 이유로 조기진통이나 조기양막파수 등의 조산의 위험증상이 발생되기 이전의 무증상 산모에서 미리 이후의 자궁내 감염이나 염증의 발생을 시사하는 조산의 예측 표식자를 발견한다면 조산의 예방에 크게 도움이 되리라고 생각된다. 실제로 임신중기의 무증상 상태에서 이미 증가된 양수내 IL-6이나 MMP-8의 농도가 이후의 조산과 관계가 있다는 연구 결과들이 발표된 바 있다.⁵⁻⁸

C-reactive protein (CRP)은 염증이나 급성의 조직손상 후에 간에서 생성되는 단백질 (acute-phase protein)이다. 간세포에 의한 CRP의 생성은 interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor (TNF) 등 여러 가지 cytokine에 의해 조절되는데,⁹ 여러 가지 cytokine이 광범위하게 측정되기에는 장비나 기구의 제한점이 존재하는 데 비해 CRP는 대부분의 임상실험실에서 측정이 가능하다는 장점을 지니고 있다. 이전의 연구에서 임신중 양수내 감염이나 제대염, 출산후 조기발병 신생아패혈증이 일어난 경우에 출생시 제대혈장의 CRP농도가 상승되어 있음은 알려진 바 있으나,¹⁰ 임신중기 무증상 산모의 양수에서는 CRP의

측정이 이후의 조기진통 또는 조산을 예측함의 유용성에 대해서는 상반된 결과가 보고된 바 있다.¹¹⁻¹³

본 연구의 목적은 임신중기 무증상 산모에서 태아의 염색체 검사를 위한 양수검사 시행한 후 임신 32주 이전 자연조산한 경우와 만삭분만한 경우에 있어서 양수내 CRP의 농도가 차이를 보이는지를 알아보려고 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

이번 연구는 환자-대조군 (case-control) 연구로 시행하였으며, 양수는 임신 중기에 태아의 염색체 검사를 위하여 양수 검사를 시행한 산모의 보관된 양수를 사용하였다. 환자군은 임신 중기에 양수 검사를 시행하고 이후 임신 32주 이내에 조기 진통이나 조기양막파수로 조산한 18명의 산모를 대상으로 하였고 산모의 나이 (5세 이내), 분만력, 양수검사를 시행한 주수 (2주 이내) 및 양수 검사를 시행한 연도 (3년 이내) 등을 고려하여 임신 중기 양수 검사를 시행하고 만삭 분만을 한 90명의 대조군과 1:5 대응을 시행하였다 (1:5 matching). 환자군 18명 중 조산의 원인이 조기 진통인 경우가 10명이었으며 조기양막파수가 조산의 원인인 경우가 8명이었다. 환자군에는 태아 염색체의 이상, 주된 기형, 쌍태아, 양수 검사시 자궁경부의 개대 (>1 cm), 양수검사시의 양막파열의 증거가 있는 경우, 임신성 당뇨 및 임신성 고혈압 등의 내과적 합병증이 있는 경우는 제외하였다. 대조군은 임신 중기에 양수검사를 시행하고 만삭으로 정상아를 분만한 경우로 하였으며, 임신성 고혈압이나 임신성 당뇨 등의 내과적 합병증이 있는 경우와 태아의 자궁내 성장지연, 태아의 선천성 기형 등이 있는 경우는 제외하였다. 시술과 관련하여 서면으로 된 동의서를 모든 대상 환자로부터 받았으며, 연구목적의 검체와 정보의 획득 및 보관에 대해 서울대학교병원 윤리위원회의 승인을 받았다.

2. 양수의 채취 및 CRP의 측정

양수 검사는 임신 중기에 (15.4-23.3주까지) 초음파 유도

하에 시행되었고 검사 시행 후 양수는 원심 분리를 시행하여 폴리프로필렌 튜브 (polypropylene tubes)에 담아 -70℃에서 냉동보관하였다. 양수내 CRP의 농도는 상판화되어 있는 enzyme-linked immunosorbent assay (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany)를 사용하여 측정하였다. 검사방법에서 inter-assay coefficient variance와 intra-assay coefficient variance는 각각 15% 이내 였고, 측정의 sensitivity는 0.2 ng/mL이었다.

3. 양수내 *Ureaplasma urealyticum* 검출을 위한 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction (PCR))

보관된 양수에서 *Ureaplasma urealyticum* 검출을 위한 중합효소 연쇄반응이 이전의 연구에서 시행되었던 것과 같은 방법으로 시행되었다.¹⁴ *U. urealyticum*을 위한 primer로는 urease gene에서 다음과 같은 것이 선택되었다: 5'-CCAGGAAACTAGTACCAGGAGC-3' (14b) / 5'-CTCCTAATCTAACGCTATCAC-3' (c72b). 중합효소 연쇄반응 생성물은 *U. urealyticum*의 모든 혈청형 (serotype)의 460-bp deoxyribonucleic acid (DNA) 절편이었다.

4. 통계적 분석

비모수적 통계 방법을 사용하였으며 분율의 비교에는 Fisher's exact test를, 연속 변수의 비교에는 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 양수검사 후 자연조산을 예측하는데 있어서 양수내 CRP 농도의 적절한 cutoff value를 정하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) curve analysis를 시행하였다. P값은 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징

Table 1은 대상군의 임상적 특징을 나타낸 표이다. 자연조산군 (환자군) 및 만삭분만군 (대조군) 간에 산모의 평균 나이, 분만력, 이전의 임신에서의 조산병력, 양수검사의 적응증, 양수 검사 당시의 임신 주수에는 유의한 차이가 없었다. 그러나, 분만주수는 두 군간의 유의한 차이를 보였다 (자연조산군, median 28.4주, [range 18.9-32.0주] vs 만삭분만군, median 39.3주, [range 37.4-42.3주], $P<.001$).

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of study population

| Characteristic | Spontaneous preterm delivery (n=18) | Term delivery (n=90) | P |
|---|-------------------------------------|----------------------|-------|
| Mean maternal age, y (\pm SD) | 32.4 \pm 4.8 | 32.4 \pm 4.1 | NS |
| Nulliparity | 6 (33%) | 30 (67%) | NS |
| History of spontaneous preterm delivery | 1 (6%) | 2 (2%) | NS |
| Indication for amniocentesis | | | |
| Maternal age (\geq 35y) | 8 (44%) | 37 (41%) | NS |
| Risk of Down syndrome by serum marker* | 3 (17%) | 27 (30%) | NS |
| Elevated MSAFP | 5 (28%) | 12 (13%) | NS |
| Anomaly of previous baby | 0 | 8 (9%) | NS |
| Fetal choroid plexus cyst | 1 (6%) | 3 (3%) | NS |
| IVF pregnancy by ICSI | 0 | 2 (2%) | NS |
| Recurrent abortion | 1 (6%) | 0 | NS |
| Risk of Edward syndrome by serum marker | 0 | 1 (1%) | NS |
| Median gestational age at amniocentesis, wk (range) | 19.2 (16.1-22.3) | 19.2 (15.4-23.3) | NS |
| Median gestational age at delivery, wk (range) | 28.4 (18.9-32.0) | 39.3 (37.4-42.3) | <.001 |

ICSI, Intra-cytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization; MSAFP, maternal serum alpha-fetoprotein; NS, not significant; PCR, polymerase chain reaction.

* Elevated risk of fetal Down syndrome by maternal serum screening test (MSAFR or triple test).

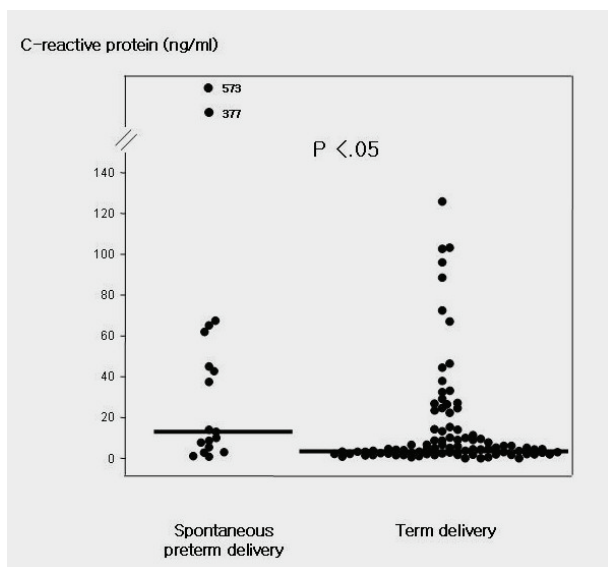


Fig. 1. Amniotic fluid CRP concentrations in study and control group. Patients with spontaneous preterm delivery before 32 weeks had significantly higher median amniotic fluid CRP concentrations than did controls (median, 13.5 ng/mL [range, 0.8–572.7 ng/mL] vs median, 4.6 ng/mL [range, 0.2–125.8 ng/mL], $P < 0.05$).

2. 임신중기 양수내 CRP의 농도와 자연 조산과의 관련성

임신 중기에 양수검사를 시행하고 이후 자연조산을 한 군의 양수내 CRP의 농도는 임신중기에 양수검사를 시행 후 만삭분만을 한 군보다 유의하게 높았다 (median, 13.5 ng/mL [range, 0.8–572.7 ng/mL] vs median, 4.6 ng/mL [range, 0.2–125.8 ng/mL], $P < 0.05$, Fig. 1)

3. 임신중기 양수내 CRP의 농도의 자연 조산의 예측력

임신중기 양수 검사 후 임신 32주 이전 자연 조산을 예측하는데 있어서 양수내 CRP 농도측정의 유용성을 알아보기 위하여 ROC curve analysis를 시행한 결과 양수내

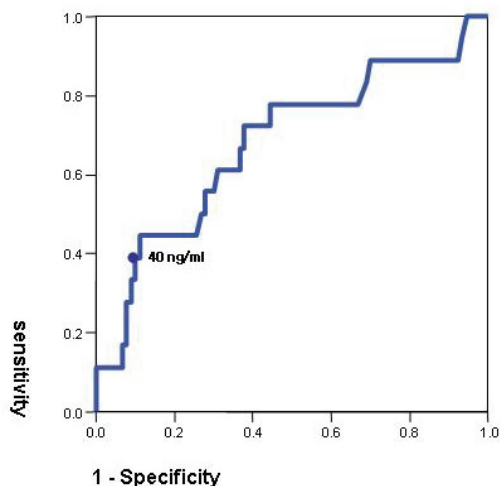


Fig. 2. Amniotic fluid CRP concentrations: Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for the prediction of subsequent preterm delivery before 32 weeks after mid-trimester genetic amniocentesis.

CRP의 농도가 40.0 ng/mL 이상인 경우에 가장 높은 특이도와 상대위험도를 보였다 (sensitivity, 39% [7/18]; specificity, 90% [81/90]; OR, 5.7 [95% CI, 1.8–18.5], Fig. 2와 Table 2).

4. 임신중기 양수내 Ureaplasma urealyticum의 PCR의 자연조산의 예측력

임신중기 양수 검사 후 임신 32주 이전 자연 조산을 예측하는데 있어서 U. urealyticum의 PCR 양성은 17%의 민감도와 100%의 특이도, 7.0의 상대위험도를 보였으며, 임신중기 양수내 CRP의 농도 (≥ 40 ng/ml) 또는 U. urealyticum의 PCR 양성의 기준을 병합 이용할 경우 50%의 민감도와 90%의 특이도, 9.0의 상대위험도를 보였다 (Table 2).

Table 2. Amniotic fluid analytes and the identification of spontaneous preterm delivery

| Analyte | Sensitivity | Specificity | Odds ratio (95% CI) |
|--|-------------|--------------|---------------------|
| CRP > 40 ng/ml | 39% (7/18) | 90% (81/90) | 5.7 (1.8–18.5) |
| (+) PCR for Ureaplasma urealyticum | 17% (3/18) | 100% (90/90) | 7.0 (4.4–11.2) |
| CRP > 40 ng/ml or (+) PCR for Ureaplasma urealyticum | 50% (9/18) | 90% (81/90) | 9.0 (2.8–28.6) |

고 찰

이번 연구결과는 임신 중기의 양수내 CRP의 농도 증가는 이후의 자연조산과 관련이 있다는 점과 조산을 예측하는 데 있어서의 40 ng/ml 이상의 양수내 CRP농도는 특이도는 90% 정도로 높지만 민감도는 39% 정도로 낮음을 보여주었다.

조기진통이나 조기양막파수 등의 조산의 위험증상을 보이는 산모의 1/3 이상에서 양수내 염증이 존재함은 이미 알려진 사실이나^{2,3} 최근에는 임신 중기에 조기진통이나 조기양막파수 등의 증상이 발생하기 전에 양수 내에서 cytokine이나 MMP-8, MMP-9 등의 상승과 같은 염증성 반응 등이 먼저 일어남이 알려졌다. 1997년 Spong 등이 임신 중기 양수내의 angiogenin 농도 상승은 조산의 위험을 6배 증가시킨다고 보고하였으며,¹⁵ 1998년 Wenstrom 등은 임신 중기의 태아 염색체 분석을 목적으로 양수검사를 시행하여 획득한 양수에서 IL-6의 농도가 이후의 만삭분만군에 비해 자연조산을 한 군에서 높았다고 하였다.⁶ 또한, 윤 등은 임신 중기 양수내 MMP-8의 상승은 임신 32주 이전의 자연조산의 강력한 예측인자임을 밝혀졌으며,⁷ 이 등도 임신 중기 양수내 MMP-9의 상승은 임신 34주 이전의 자연조산과 관련이 있다는 것을 보고하였다.¹⁶

그러나 상기 cytokine이나 MMP-8 등의 검사들은 광범위하게 임상검사에서 시행되고 있지 못한 단점을 가지고 있다. 이로 인해 최근 들어서는 임상검사에서 간편하게 시행할 수 있는 C-reactive protein을 임신 중기 양수내에서 측정하여 조산 예측인자로서의 유용성을 검증하려는 시도가 있어왔다. 2002년 Ghezzi 등은 임신중기 양수내 CRP의 농도상승은 이후의 임신 34주 이전 조산과의 관련성이 있다고 보고하면서 cut-off 값으로 110 ng/ml (민감도 80.8%, 특이도 69.5%)을 제시하였고,¹¹ 2005년 Ozer 등은 임신 중기 양수내 CRP 농도의 상승으로 임신 37주 이전의 조산을 예측할 수 있다고 보고하면서 cut-off 값으로 0.65 mg/ml (민감도 92.9%, 특이도 78.7%)을 제시하였다.¹² 그러나, 2005년 Tarim 등은 조산군과 만삭분만군 사이에 이전 임신 중기의 양수내 CRP

의 농도차이는 없었다고 하였다.¹³ 본 연구진은 이번 연구를 통해 임신 중기 양수내 CRP 농도상승과 이후 자연조산과의 관련성을 확인하였으며, 2001년 윤 등이⁷ 양수내 MMP-8 (cutoff>23 ng/mL)이 증가된 경우 32주 이전의 자연 조산을 예측하는 능력이 민감도 42%, 특이도 99%이며, 양수내 interleukin-6의 농도가 증가된 경우 (cutoff>0.6 ng/mL)에는 민감도 42%, 특이도 92%로 보고한 것과 비교하면 임신 중기 양수내 CRP 농도의 상승은 자연조산을 예측하는 데 있어서 MMP-8 측정에 비해 우수하지는 못하나 IL-6와는 비슷한 민감도와 특이도를 보임을 알 수 있다.

이번 연구결과는 임신중기 양수내 CRP 농도 상승이 조산과 관련이 있다는 이전의 선행연구들과는 여러 가지 다른 점과 제한점이 있다. 첫째, 조산을 예측할 수 있는 cut-off 값이 110 ng/ml 이상을 제시했던 이전 연구들에 비해 낮았다는 점이다. 이번 연구의 환자군이 32주 이전의 이른 주수에 자연 조산한 군으로 2002년 Ghezzi 등의 환자군이 임신 34주 이전 조산한 산모였다는 점¹¹과 2005년 Ozer 등의 환자군이 임신 37주 이전 조산한 산모였다는 점¹²을 고려하면 더욱 차이가 있다고 볼 수 있다. 이런 차이는 대상군의 인종적 차이 및 CRP 측정 ELISA의 제조사 차이 등으로 인함을 추측해 볼 수 있다. 둘째, 이전의 연구와는 달리 임신 중기 양수내에서 U. urealyticum의 PCR검사를 같이 시행하였다는 점이다. 이전의 연구가 CRP의 측정 이외에 일반적인 호기성 또는 혐기성 세균에 대한 배양검사나 U. urealyticum의 PCR검사를 시행하지 않아서 증가된 양수내 CRP의 농도가 이미 잠복된 감염에 의한 것이라는 추정만 할 수 있었는데 비해서 본 연구에서는 전체 대상군 104명에서 U. urealyticum의 PCR검사를 수행하여 자연조산군에서 3명의 양성군이 있음을 밝혀냈다. 그러나, 본 연구에서 U. urealyticum의 PCR검사 양성으로 나온 자연조산군 3명중 임신중기 양수내 CRP의 농도가 cut-off 값 (40 ng/ml) 이상으로 증가된 경우는 한 명뿐이었다. 이는 아마도 잠복 감염이 U. urealyticum이 아닌 다른 균주에 의한 가능성과 CRP는 다른 cytokine이나 MMP-8 등과는 달리 염증이 나 감염, 급성 조직손상 후 간에서 생성되는 단백질이므로

로 농도상승이 일어나서 양수내 염증소견을 반영하려면 어느 정도의 시간이 요구될 수 있기 때문일 것으로 사료된다. 셋째, 임신 중기에 양수 검사를 시행하고 이후 자연 조산한 대상군에 대한 양수내 백혈구 수치와 호기성 및 혐기성 일반 세균에 대한 양수 배양검사가 없다는 사실이다. 따라서 증가된 양수내 CRP의 농도가 *Ureaplasma urealyticum*을 제외한 다른 세균에 의한 잠복된 감염에 의한 것이라는 것을 확인할 수 없었으며, 양수내 백혈구 수치의 결과가 없음으로 인해서 양수내 CRP의 상승과 기존의 양수내 염증과의 상관성을 검증할 수 없었다. 네째, 이번 연구는 연속적인 환자군 (consecutive patients)을 대상으로 하지 않고 환자-대조군 연구이기 때문에 각 군을 선택함에 있어서 선택 오류 (selection bias)의 가능성을 배제하기 어렵다. 따라서 임신중기 양수내 CRP와 이후의 자연 조산과의 관련성을 명확히 하고 임상적인 유용성을 파악하기 위해서는 좀 더 많은 수의 연속적인 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 다섯째, 환자군의 선정에 있어서 임신 32주 이전의 이른 주수에 자연조산을 한 군만을 포함했기 때문에 빈도상 많은 수를 차지하는 임신 32주에서 임신 34주 사이의 조산군에 대한 이전 임신 중기의 양수내 CRP 농도를 검증하지 못했다는 점이다. 임신 32주 이전의 조산이 임신 32주 이후의 조산에 비해서 주산기 예후가 더 위중하기 때문에 환자군의 선정을 임신 32주 이전 자연조산군으로 한정하였으나, 이후의 추가적인 연구가 시행된다면 임신 32주 이후의 조산군도 포함할 필요는 있을 것으로 생각된다.

이번 연구의 결론은 임신 중기 무증상 산모에서 양수내 CRP의 상승은 이후 임신 32주 이전의 자연조산과 상관성이 존재한다라는 것이며, 임신 중기 40 ng/ml 이상의 양수내 CRP 농도는 특이도 90%, 민감도 39% 정도로 조산을 예측하는 데 도움을 줄 수 있다는 것이다.

참고문헌

1. 이필량. Prevention of preterm birth: What is new? 제 91차 대한 산부인과학회 학술대회지 2005; 20-28.
2. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130-1136.
3. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1339-1345.
4. 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: 847-855.
5. 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: 227-231.
6. 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: 546-550.
7. 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: 1162-1167.
8. 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: 109-113.
9. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-746.
10. Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 85-90.
11. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 268-273.
12. Ozer KT, Kavak ZN, Gökaslan H, Elter K, Pekin T. Predictive power of maternal serum and amniotic fluid CRP and PAPP-A concentrations at the time of genetic amniocentesis for the preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 187-190.
13. Tarim E, Bağış T, Kiliçdağ EB, Sezgin N, Yanik F. Are amniotic fluid C-reactive protein and glucose levels, and white blood cell counts at the time of genetic amniocentesis related with preterm delivery? *J Perinat Med* 2005; 33: 524-529.
14. Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS, Jun JK. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1130-1137.
15. Spong CY, Ghidini A, Sherer DM, Pezzullo JC, Ossandon M, Eglinton GS. Angiogenin: a marker for preterm delivery in midtrimester amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:

- 415-458.
16. 이규창, 오수영, 박찬욱, 박중신, 전종관, 윤보현. 조산 위험성
에 대한 예측 인자로서 임신 중기 양수내 matrix metallo-

proteinase-9의 유용성에 대한 연구. 대한태아학회지 2006; 2:
117-124.

「국문초록」

목적: 이번 연구의 목적은 임신중기 양수내 C-reactive protein (CRP)의 농도 증가가 이후의 임신 32주 이전의 자연 조산과 연관성이 있는지를 확인하는 것이다.

연구 방법: 이번 연구는 실험-대조군의 연구 방법을 사용하였으며, 임신 중기에 양수검사를 시행한 후 32주 이전에 자연 조산을 한 18명의 산모를 실험군으로 하고 만삭에 정상 분만을 한 90명의 산모를 대조군으로 하여 1:5 대응을 시행하였다. 양수내 CRP의 농도를 만삭분만을 한 군과 자연 조산을 한 군 간에 비교하였다. 양수검사 당시 태아의 염색체 이상이나 심각한 기형이 있는 경우, 다태임신, 내과적인 합병증이 동반된 경우, 1 cm 이상의 자궁경관개대가 있거나 양막파수가 있던 경우는 연구에서 제외하였다. 양수내 CRP의 농도 측정은 특이적인 면역학적 검사를 사용하였다.

결과: 임신중기 양수내 CRP의 농도는 32주 이내에 자연조산을 한 경우가 만삭분만을 한 경우에 비해서 유의하게 증가된 소견을 보였다 (median, 13.5 ng/mL [range, 0.8-572.7 ng/mL] vs median, 4.6 ng/mL [range, 0.2-125.8 ng/mL], $P < 0.05$). 임신중기 양수검사후 훗날 자연 조산을 예측하는데 있어서는 양수내 CRP의 농도가 40.0 ng/mL 이상인 경우에 가장 높은 특이도와 상대위험도를 보였다 (sensitivity, 39% [7/18]; specificity, 90% [81/90]; OR, 5.7 [95% CI, 1.8-18.5]).

결론: 임신 중기 양수내 CRP의 농도가 증가된 소견은 32주 이전 자연 조산의 위험인자이다.

중심단어: 조산, C-reactive protein, 양수, 양수검사, 임신중기
