

조기 진통 및 조기 양막 파수 임신부의 자궁경부 분비물 내 Interleukin-6의 임상적 의의

김성웅 · 박성철 · 이승호 · 이두진
영남대학교 의과대학 산부인과학교실

Clinical Significance of Interleukin-6 Concentration of Cervical Discharge in
Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Rupture of Membrane

Seong Woong Kim, Sung Chul Park, Sung Ho Lee, Doo Jin Lee

*Department of Obstetrics and Gynecology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background : This study is conducted to determine the clinical efficacy of measurement of IL-6 concentration in cervical discharge as a biochemical predictor of preterm labor and PROM.

Materials and Methods : Twenty-two pregnant women with preterm labor and 28 women with preterm rupture of membrane(PROM) between 20-36 gestational weeks were selected as study group, and 26 normal pregnant women were selected as control group. In both groups, following routine antenatal laboratory tests, concentration of interleukin-6(IL-6) in cervical discharge and amniotic fluid(in case of preterm labor and PROM) were estimated, and maternal C-reactive protein(CRP) level and WBC count were checked also. To compare the microbiological environment of both groups, Gram stain and culture of cervical smear were undertaken.

Results : There were no significant differences in maternal age, gravity, parity, gestational age at sampling, and prior preterm delivery, but there were significant differences in initial cervical dilation, effacement, cervicovaginal pH, and preterm delivery in each groups. The

average IL-6 level of cervical discharge in women with preterm labor and PROM were significantly higher than control group ($p < 0.01$). The distribution of women with preterm labor and PROM were significantly different from control group, when 186.7 pg/mL was selected as cutoff value ($p < 0.01$). There was strong positive correlation between IL-6 concentration in cervical discharge and amniotic fluid IL-6 concentration ($r = 0.865$, $p < 0.05$). There was no significant difference in CRP in each groups. Maternal WBC count of PROM group at admission was higher than that of preterm labor and control group, but was not statistically significant ($p = 0.062$). Gram (-) rods was detected frequently in women with preterm labor and PROM than control group ($p < 0.05$). The distribution of microorganisms in cervical discharge in women with preterm labor and PROM were different from control group.

Conclusion : The results of this study suggested that cervical IL-6 concentration could be used as an indicator detecting the high risk pregnant women who might develop preterm labor and PROM, and could be accepted as a noninvasive diagnostic marker of intrauterine infection.

Key Words : Preterm labor, Preterm rupture of membrane, Interleukin-6

서 론

조기 분만으로 인한 저 체중아 출산은 주산기 사망과 이환의 가장 큰 원인임^{1, 2)}에도 불구하고 아직 그 예방과 대책이 명확하게 확립되어 있지 않다. 조산의 원인은 아직 정확하게 밝혀지지 않고 있으며 산과외가 해결해야 할 중요한 과제 중의 하나이다. 조기 진통과 조기 파수가 조산의 가장 중요한 원인 인자로 거론되고 있으며 이들과 자궁 내 감염과의 관련성이 여러 임상적, 실험적인 증거로 밝혀졌다.^{3, 4)}

양막이 파열되지 않은 조기 분만의 4~38%에서 양막강 내에 미생물이 발견하는 것으로 미루어 파수되지 않은 양막도 생식기에 있는 균이 자궁 내로 상행 감염하는 것을 방지해 주지 못하며⁵⁻⁸⁾, 특히 이러한 자궁 내 감염이 있는 경우, 융모양막염, 조기 파수, 진통 억제 치

료의 실패 등과 같은 위험도가 증가한다고 알려졌다.⁹⁾

최근의 여러 연구에서 감염으로 초래된 조기 진통이 있는 임신부의 양수 내에서 interleukin-6 (이하 IL-6로 함) 농도가 증가되는 것이 알려졌다.^{5, 10)} 따라서 양수 내에서 IL-6를 검출하기 위해서는 양수 천자를 통하여 양수를 얻어 검사해야 할 것이나, 양수 천자에 의한 양수 내 IL-6의 측정은 그 방법이 침습적이며 모체와 태아에게 합병증을 일으킬 수 있어, 일률적으로 임상에 적용하는 데는 제한이 된다. 따라서 자궁 내 감염을 비 침습적으로 진단하는 것은 양수 천자로 인한 합병증 없이 조기 진통의 고 위험 임신부를 조기에 발견하여 조산이나 감염으로 인한 합병증을 최소화하는 데 기여할 수 있을 것으로 예상할 수 있다. 이러한 목적으로 급성 염증성 병변이 있을 때 간에서 생성되는

글로불린인 C-reactive protein(이하 CRP로 함) 과¹¹⁻¹⁴⁾ 모체 내 백혈구 치,^{15, 16)} 그리고 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도^{7, 17)} 등에 관한 연구가 시도되었다.

임신 중 질이나 자궁경부에서 상행 감염한 미생물은 탈락막 세포에서 집락을 형성한다.⁴⁾ 이 미생물들은 리포다당질(lipopolysaccharides, 이하 LPS로 함)이나 다른 박테리아 독소를 분비하여 interleukin-1 β (이하 IL-6 β 로 함)와 tumor necrosis factor(이하 TNF로 함)의 분비를 증가시키며, 이 물질들은 다시 양막이나 탈락막에서의 IL-6 분비를 자극하여 프로스타글란딘(prostaglandin, 이하 pg로 함)E₂를 생산하게 하는데 pgE₂는 자궁 수축의 중요한 원인 물질로서 진통의 매개체가 되며,^{8, 18-22)} 또 여러 세균이 phospholipase A₂를 합성할 수 있어서, 이런 세균들에 의한 감염이 부분적으로는 조기 진통의 원인이 될 수 있다.²³⁾

IL-6는 여러 종류의 세포로부터 유래하는 염증 관여 물질로 단핵 세포, 대식 세포, 내피 세포, 섬유아세포, 자궁 내막 간질 세포, 영양 모세포에서 생산된다.^{24, 25)} IL-6는 생체의 여러 생화학적, 생리학적, 면역학적 반응에 관여 하는 물질로 특히 생체 내에서 감염이나 혹은 조직 손상 등에 의한 염증 급성기의 반응 과정과 T 임파구, natural killer cell(이하 NK 세포로 함)의 활성화, B 임파구의 분화 촉진, 면역 글로불린 생성 등에 깊이 관여한다.²⁶⁾

본 연구는 조기 진통과 조기 파수 임신부의 자궁경부 분비물 내 IL-6의 농도를 측정하고 이를 CRP, 백혈구 수치 등의 염증 지표들과 비교하여 조기 진통과 조기 파수 임신부의 임상적 경과를 예측할 수 있는 지표로서의 가능성을 검토하고, 또 자궁경부에서 분리되는 세

균총을 조사하여 조기 진통과 조기 파수와의 관계를 알아보려고 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 4월 1일부터 1997년 9월 30일까지 영남대학교 의과대학 부속병원에 임신 20~36 주 사이에 조기 진통 혹은 조기 파수가 확진되어 입원한 임신부를 대상으로 하고 임신 20~36주 사이에 산전 진찰을 위해 내원한 정상 임신부를 대조군으로 하였다. 대상군 중 조기 진통군은 22명, 조기 파수군은 28명이었으며, 대조군은 26명이었다.

조기 진통은 최소한 매 10분마다 규칙적인 자궁 수축이 있고, 자궁 경관 개대나 소실 등 현저한 자궁경부의 변화가 있는 경우로 정의하였으며, 조기 파수는 육안으로 양수의 누출이 확인되거나, nitrazine paper 검사 결과가 양성 을 보인 경우로 하였다. 임신부는 자궁경부의 개대 및 소실 정도를 측정하여 조기 진통의 경우는 진통 억제제를 사용하여 진통 억제를 시도하였고 양막 파열이 증명되고, 감염이 의심 되는 임신부는 모든 검사물의 채취가 끝난 후 ampicillin으로 치료하였다.

자궁이나 태아의 기형이 있거나 자궁경부 봉합수술을 시행한 임신부, 양수 과다증, 태반 조기 박리, 임신성 고혈압, 당뇨가 합병된 임신부 및 입원 1주 전에 항생제 치료를 받은 적이 있는 임신부는 조사 대상에서 제외하였다.

자궁경부 분비물 내 IL-6 농도의 측정은 소독된 질경을 질 내로 삽입한 후, 멸균 처리된 Dacron 면봉을 사용하여 자궁경부의 분비물이 충분히 침윤되도록(150 μ L) 10초 동안 적신 후, 면봉을 0.05% sodium azide가 포함된 1

mL 시료 운반 배지에 주입하였다. 시료는 4°C에서 15분 동안 600×g로 원심 분리하여 상층액을 모은 후, ELISA kit(Quantkine Human IL-6 immunoassay, R & D system)를 사용하여 IL-6 농도를 정량 분석하였다. 본 연구에 사용된 IL-6 분석의 감수성은 0.7 pg/mL였다.

자궁 경관이 5 cm 이상 개대되고 양막이 자궁경부 밖으로 돌출되어 분만이 불가피하다고 판단된 임신부에서 경질 양수 천자를 시행하여 양수 내 IL-6 농도를 측정하였다. 먼저 외음부를 잘 소독한 다음 소독된 질경을 삽입하고 질내와 자궁경부를 양막이 파손되지 않도록 주의하면서 betadine으로 소독하고 다시 생리 식염수를 적신 거즈로 닦은 후, 무균 처리된 22 gauge 척수 천자 바늘을 사용하여 양막을 천자하여 약 5 mL의 양수를 채취하였다. 채취한 시료는 -70°C에서 냉동 보관하였고 보관하였던 시료는 자궁경부 분비물과 같은 방법으로 IL-6 농도를 측정하였다.

IL-6 농도의 산정은 12개의 표준 시료를 사용하여 광 흡수율(optical density, 이하 O.D.로 함)과 IL-6 농도를 측정 후, 아래와 같은 회귀 방정식에 채취된 시료의 O.D를 적용하여 구하고자 하는 IL-6 농도를 얻었다.

$$Y_{IL-6} = -13.509 + 167.583X_{O.D}$$

질 분비물의 pH는 검사 용지를 자궁경부와 질 원개에 충분히 적셔서 pH를 측정하였다.

혈청내의 CRP 측정은 Nephelometry 분석법을 사용하였고, 혈청내의 CRP 치가 0.7 mg/dL 이상일 때를 양성으로 하였으며, 백혈구 수치는 Symex SE 9000을 사용하여 측정하였다.

세균학적 검사는 소독된 질경을 질내로 삽

입하여 자궁경부 분비물을 2개의 멸균 처리된 면봉으로 채취하여 하나는 그람 염색을 시행하였고 다른 하나는 세균 검사실로 보내어 blood agar plate(이하 BAP로 함) 배지와 MacConkey agar 배지, 그리고 액체 증균 배지인 thioglycollate broth 배지에 접종하였다. MacConkey agar 배지와 thioglycollate broth 배지는 37°C 배양기에서 18~24 시간 동안, BAP 배지는 5~10% 배양기에 18~24 시간동안 배양하였다. BAP 배지에서는 그람 양성 균주와 효모 균주가 균 집락을 형성하였으며 MacConkey agar 배지에서는 그람 음성 균만 균 집락을 형성하였다.

그람 양성 균주들은 coagulase test, optochin test, bile esculin agar test, 6.5% NaCl test, Bacitracin test, cAMP test 등의 생화학적 검사로 균을 동정하였고, 그람 음성 균주들은 ATB 32E, ATB 32GN, ATB 32A (France ATB system)을 사용하여 균을 동정하였다. BAP 배지와 MacConkey agar 배지에 균 집락을 형성하지 않고 thioglycollate broth 배지에만 균 집락을 형성한 경우는 다시 BAP 배지와 MacConkey agar 배지에 접종하여 그 분리된 균을 동정하였다.

얻어진 자료의 분석은 SAS사의 PC SAS system version 6.12로 처리하였고, 통계적 검정은 Fisher's exact test, ANOVA 및 t-test로 하였으며, p-value가 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

각 군 사이에 연령, 임신력, 검사 당시의 임신 주수, 과거 조기 분만력 및 임신기간, 출생시의 신생아의 체중 및 1분과 5분 A pgar

Table 1. Clinical characteristics of patients

Variables	Control	Preterm labor	PROM	Significance
	(n=26)	(n=22)	(n=28)	
Age(years)	28.8 ± 4.3	27.7 ± 4.0	28.8 ± 4.3	NS
Gravidity	2.3 ± 1.5	1.9 ± 1.2	2.2 ± 1.6	NS
Parity	0.4 ± 0.6	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.9	NS
Prior preterm delivery	7.7%	13.6%	7.1%	NS
G.A. I(weeks)	32.0 ± 2.7	31.9 ± 3.6	32.3 ± 3.9	NS
Dilatation(≥2cm)	0.0%	36.4%**	28.6%**	
Effacement(≥30%)	0.0%	68.2%**	60.7%**	
Cervical pH(≥5.0)	16.2%	36.4%**	100%**	
G.A. II(weeks)	39.6 ± 1.2	34.1 ± 4.6*	33.3 ± 4.5*	
Preterm delivery	0.0%	81.8%**	88.8%**	
B.W(gm)	3,249.0 ± 261.7	2,505.5 ± 919.6*	2,107.5 ± 802.1*	
A pgar score				
1 minute	8.2 ± 4.0	7.1 ± 4.9	7.5 ± 3.6	NS
5 minute	9.1 ± 3.9	8.4 ± 3.0	8.3 ± 3.4	NS

Values are mean ± SD.

* p<0.05 vs. control, ** p<0.01 vs. control.

G.A. I, initial gestational age; G.A. II, gestational age at delivery; Dilatation, initial cervical dilatation; Effacement, initial cervical effacement; B.W, birth weight; NS, nonspecific; PROM, preterm rupture of membrane.

score는 유의한 차이가 없었으나 조기 진통과 조기 파수군에서 대조군에 비해 2 cm 이상의 자궁 경관 개대, 30% 이상의 자궁경부 소실, 자궁경부-질 pH 5 이상인 경우가 유의하게 높은 빈도를 보였다(p<0.01). 대상군 중에서 조기 진통군과 조기 파수군의 임신기간을 비교해 보면 조기 진통군의 평균 임신기간이 조기 파수 군에 비해 길었으나 유의한 차이는 없었다(Table 1).

자궁경부 분비물 내 IL-6 농도는 대조군에서 39.9 ± 73.4 pg/mL, 조기 진통군에서 243.5 ± 162.7 pg/mL, 조기 파수군에서 240.0 ± 150.7 pg/mL로 조기 진통군과 조기 파수군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(p<0.01)(Table 2).

각 군별로 자궁경부 분비물 내 IL-6 분포는 조기 진통군과 조기 파수군에서 대조군에 비해 높은 분포를 보였다(Fig. 1).

각 군의 평균과 표준편차를 참고치로 사용

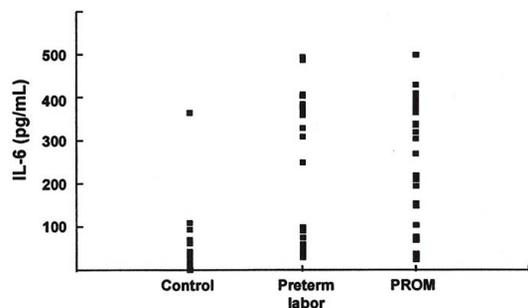


Fig. 1. Concentration of cervical interleukin-6 by groups.

Table 2. Cervical interleukin-6 concentration in women

	Control(n=26)	Preterm labor(n=22)	PROM(n=28)
	39.9 ± 73.4	243.5 ± 162.7**	240.0 ± 150.7**

Values are mean ± SD. ** p<0.01 vs. control
IL-6, interleukin-6; PROM, preterm rupture of membrane

한 receiver operating characteristic curve(이하 ROC 곡선으로 함)는 Fig. 2 및 Fig. 3과 같다.

대조군의 평균과 +2 표준편차를 더한 186.7 pg/mL이 가장 적합한 차단 값으로 판정되었고, 이를 기준으로 각 군을 비교했을 때 자궁

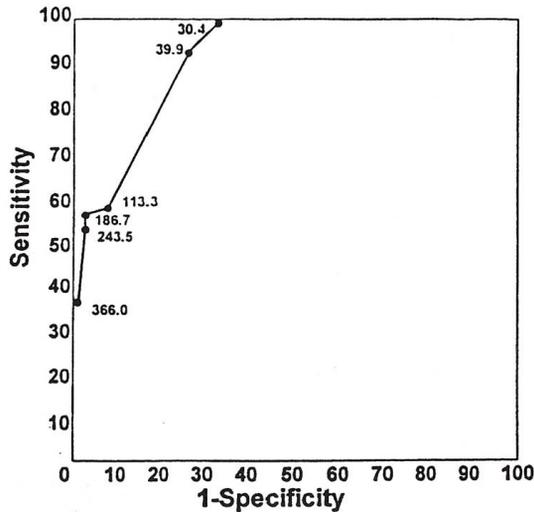


Fig. 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve of preterm labor.

Table 3. Cervical interleukin-6 concentration according to the study group (pg/mL)

Group	<186.7	≥186.7
Control	25	1
Preterm labor	9	13**
PROM	9	19**

IL-6, interleukin-6; PROM, preterm rupture of membrane.

** p<0.01 vs. control

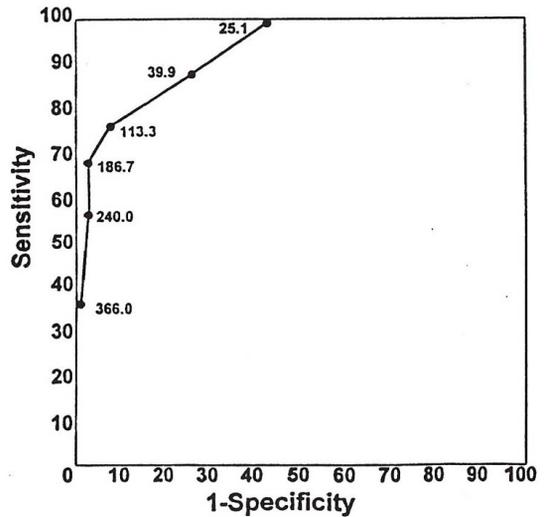


Fig. 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve of premature rupture of membrane.

경부 분비물 내 IL-6 농도는 조기 진통군과 조기 파수군에서 대조군에 비해 유의한 차이가 있었다(p<0.01)(Table 3).

조기 진통군에서 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도와 경질 양수 천자를 통해 채취한 양수 내 IL-6 농도를 비교했을 때 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도와 양수 내 IL-6 농도 사이에는 강한 상관관계가 있었다(r = 0.865, p<0.05)(Table 4).

임신부 혈청 내의 CRP 치가 0.7 mg/dL 이상인 양성 예는 대상군에서 대조군에 비해 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다. 임신부의 백혈구 치는 대조군이 9,545.5 ± 3,005.3/mm³, 조기 진통군이 8,169.0 ± 3,068.7/mm³, 조기 파

Table 4. Level of interleukin-6 of cervical discharge and amniotic fluid in women with preterm labor

		(pg/mL)
Cervical IL-6	AF IL-6	
385	>500	
210	320	
>500	>500	
337	402	
367	>500	
155	300	
390	400	
381	>500	

IL-6, interleukin-6; AF, amniotic fluid
r=0.865

자궁경부 분비물의 그람 염색 소견은 그람 양성 간균, 그람 양성 구균 및 그람 음성 구균은 대상군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었으나, 그람 음성 간균은 대상군에서 대조군에 비해 유의하여 높게 검출되는 경향을 보였다(p<0.05)(Table 6).

자궁경부 분비물에서의 균 배양 성상은 대조군에서 6종 14균주, 조기 진통군에서 8종 18균주, 조기 파수군에서 7종 11균주가 검출되었고, 배양된 균주의 양상은 대상군에서 대조군에서 검출되지 않았던 *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas putida*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*,

Table 5. Values of maternal CRP and WBC count according to group

	Control(n=23)	Preterm labor(n=18)	PROM(n=13)
CRP			
<0.7 mg/dL	22(95.6%)	15(83.3%)	10(76.9%)
≥0.7 mg/dL	1(4.1%)	3(16.7%)	3(23.1%)
WBC(count/mm ³)			
	9,545.5 ± 3,005.3	8,169.0 ± 3,068.7	10,394.7 ± 3,600.4

Values are mean ± SD.

CRP, C-reactive protein; PROM, preterm rupture of membrane

수준이 10,394.7 ± 3,600.4/mm³로 조기 파수군에서 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p = 0.062)(Table 5).

Enterobacter cloacae, *Acinetobacter baumannii* 등이 검출되었다(Table 7).

Table 6. Results of cervical smear(Gram stain)

		Control(n=24)	Risk group	
			Preterm labor(n=20)	PROM(n=17)
Gram positive	rods	100.0%	85.0%	55.6%
	cocci	8.3%	15.0%	14.8%
Gram negative	rods	8.3%	25.0%*	26.9%*
	cocci	0.0%	0.0%	0.0%

PROM, preterm rupture of membrane.

* p<0.05 vs. control

Table 7. List and number of identified microorganisms in the cervicovaginal discharge

	Control(n=14)	Risk group	
		Preterm labor(n=20)	PROM(n=17)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	6	4
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	3	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1
<i>E. coli</i>		1	
<i>Pseudomonas cepacia</i>		3	
<i>Pseudomonas putida</i>		1	
<i>Proteus mirabilis</i>		1	
<i>Candida albicans</i>		2	1
<i>Enterobacter cloacae</i>			1
<i>Acinetobacter baumannii</i>			1
<i>Candida intermedia</i>	1		
<i>Staphylococcus hominis</i>	1		
<i>Enterobacter faecium</i>	1		

PROM, preterm rupture of membrane.

고 찰

조기 분만은 주산기 사망과 이환의 중요한 원인^{1,2)}으로 이의 조기 진단과 예방은 산과 의사가 해결해야 할 중요한 과제이다.^{2,3)} 조산의 원인으로는 조기 양막 파수가 약 30%를 차지하며 그 외에 전치 태반, 태반 조리 박리, 양수 감염, 면역학적 질환, 자궁경부 무력증, 외상 또는 수술, 태아 기형, 흡연, 음주 및 약물 복용, 영양 결핍, 전자간증, 어린 연령에서의 임신, 경제적 빈곤, 작은 신장, 직업, 심리적 스트레스, 원인 미상 등이 있다.²⁷⁾

양막 파수가 되지 않은 상태에서의 잠재성 감염이 조기 진통과 상당한 관련이 있고, 또 그 원인으로 작용할 수 있으며,^{5-7,28)} 특히 자궁 수축 억제제를 사용한 진통 억제 치료의 실패와 관련이 된다고 알려졌다.⁹⁾ 따라서 감염의

임상적 발현이 없는 조기 진통 산모에서 자궁 내 감염을 조기에 발견하고 적절한 치료를 함으로써 진통 억제제의 치료 효과를 높이고 조기 분만을 지연시킬 수 있다면 조기 분만으로 인한 여러 가지 합병증을 감소시킬 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

양수 내 감염을 보다 정확히 진단하기 위해서는 양수 천자에 의한 양수의 미생물학적 혹은 생화학적인 분석이 요구된다. 그러나 양수 천자는 양막의 파열이나 태아 손상의 위험이 있고 자궁에 자극을 주어 자궁 수축을 유발할 수도 있는 침습적인 방법이기 때문에, 조기 진통이 있는 임신부에서 빠르고 비침습적인 방법으로 임상적 감염 여부 및 진통 억제제 치료에 대한 효과를 예측할 수 있는 표지자를 이용한 검사 방법이 필요하다.

IL-1 β , IL-6, interleukin-8, TNF 등은 자궁

내 감염과 관련을 갖는 대표적인 매개 물질로서 조기 진통을 일으키는 기전에 관계한다는 많은 보고가 있으며,^{10, 18, 21, 22, 29-32)} Narahara와 Jojnston³³⁾은 양수 내에 존재하고 있는 혈소판 활성화 인자(platelet activation factor)가 위와 같은 매개 물질 망상 조직을 활성화 시키면서, 동시에 상승 작용을 일으킨다고 보고하였다.

IL-6는 감염이나 조직 손상에 대한 숙주의 반응을 증계하는 물질로서 23-30kD 크기의 일군의 인산화 당단백질(phosphoglycoprotein)과 43-45kD 크기의 복합체로서 구성되어 있고 단일 유전자인 7p21에 위치한다. IL-6 유전자 발현은 다양한 염증반응 매개 물질인 IL-1, TNF, interferon과 박테리아 산출물, RNA와 DNA를 함유한 바이러스 등에 의해 발현되며 IL-6를 분비할 수 있는 세포에는 섬유 모세포, 단핵 세포, 거대 세포, 혈관 내피 세포, 자궁 내막 기질 세포 등이 있다.^{24, 25)}

IL-1, IL-6, TNF 등은 실험적으로 탈락막의 세포 배양에서 분비되는 것이 증명되었으며,¹⁸⁾ 양수 내에서도 검출되는데^{34, 35)} 이 중에서 특히 IL-6는 IL-1β에 의해서 분비가 증가되며 이는 다시 양막과 탈락막에서의 pg의 생산을 자극하여 결국은 자궁 근육의 수축과 자궁경부의 연화를 촉진시킨다.^{10, 21, 29-32)}

IL-6는 광범위한 생물학적 효과를 가지고 있는데 주로 생화학적, 생리학적, 면역학적으로 중요한 작용을 나타내며 특히 급성기 혈장 내 단백질 반응, T 및 NK 세포의 활성화, B 세포에 의한 증식 자극과 면역 글로불린 합성에 영향을 미친다. IL-6에 의해 증계되는 혈장 단백질 조성의 변화는 조직 손상 부위를 막거나, 감염과 조직 손상에 의한 전신적인 반응을 감소시키는 효과가 있다.²⁶⁾

급성기의 혈장 내 단백질 반응은 감염의 표지 물질로 중요한데, 그 대표적인 물질이 CRP이다. 양수 내 감염에 의한 임상적인 용모양막염과 조기 파수된 임신부에서 진통이 오기 전에 흔히 모체 혈장 내의 CRP 증가가 관찰되며, 또 CRP가 증가되어 있는 조기 진통인 경우 자궁 수축 억제 치료에 반응하지 않는 경향이 있는데, IL-6는 CRP 합성에 중요한 영향을 미치므로 자궁 내 감염에 대한 신체 반응을 나타내는 민감한 지표라고 생각되고 있다.^{26, 36)}

양수 내 IL-6 농도와 조기 진통과의 관계에 대해서는 많은 연구가 있는데 Hillier 등³⁴⁾은 양수에서 배양이 음성이거나 용모양막염이 없는 임신부에서 양수 내 IL-6 농도의 증가는 조산을 예측한다고 하였으나 Matsuzaki 등³⁵⁾은 양막강 내 감염이 있는 임신부에서만 양수 내 IL-6 농도와 태반에서의 IL-6 생산이 증가된다고 하였다. 또, Romero 등²⁶⁾은 양수 내 IL-6의 존재는 양수 내 감염과 자궁 수축 억제 치료에 대한 반응을 예견할 수 있는 중요한 지표가 된다고 하였다. 이들은 조기 진통에 있는 임신부 중 감염이 없고 자궁 수축 억제 치료에 반응을 보이는 환자, 감염은 있으나 자궁 수축 억제 치료에 반응을 보이지 않는 환자 사이에는 IL-6 농도에 현저한 차이가 있으며, 탈락막이 LPS에 의해 IL-6를 합성할 수 있음을 보고하였다. 양수의 세균배양이 음성인 조기 진통이 있는 여성에서 높은 IL-6 치를 보이는 현상은 IL-6가 배양 검사보다 더욱 민감한 감염의 지표임을 시사한다.²²⁾

Lockwood 등⁷⁾은 임신 20~36주의 임신부를 대상으로 한 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도와 조기 진통 및 조기 분만의 관계에 관한 연구에서, 조기 분만을 했던 군에서의 자궁경부 분

비물 내 IL-6 농도는 정상 만삭 분만을 했던 군에 비해 4.2배 높았고, 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도는 250 pg/mL 이상을 차단 변수로 했을 때 조기 분만에 대해서 민감도 50%, 특이도 85%, 양성 예측도 47.2%를 보였지만 조기 분만을 했던 군에서 자궁경부 분비물 내 IL-6의 증가는 산모의 감염 이환과는 관계가 없다고 하였다. 그러나 Rizzo 등¹⁷⁾은 조기 진통이 있는 임신부의 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도 410 pg/mL 이상을 차단 변수로 했을 때 양막강 내 감염과의 관계는 민감도 66.8%, 특이도 90.5%, 상대 위험도 7.7을 보였다고 하였으며 파수되지 않은 조기 진통 임신부에 대해서 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도는 양막강 내 미생물의 침습을 예견할 수 있는 비 침습적인 방법이라고 하였다.

본 연구에서 나타난 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도 측정 결과는 조기 진통군과 조기 파수군에서 대조군에 비해서 유의하게 높은치를 보인 반면, 감염의 다른 지표인 CRP나 백혈구 수와는 큰 차이가 없어 Lockwood 등⁷⁾에 의한 연구와 비교적 일치하였다. 그러나 ROC 곡선에 의한 예측 결과는 평균과 +2 표준편차를 더한 186.7 pg/mL를 차단 값으로 했을 때 가장 적합한 예측을 할 수 있음을 보였고, 또 이를 기준으로 세 군을 비교했을 때 대조군에 비해 조기 진통군과 조기 파수군에서 유의한 차이를 보여 Lockwood 등⁷⁾에 비해 낮은 값을 보였다.

또, 경질 양수 천자에 의한 양수 내 IL-6의 농도와 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도를 비교했을 때 강한 상관관계를 보여, 조기 진통이 있는 임신부의 감염 유무를 동정하는 방법으로 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도를 분석함으로

써 침습적인 방법인 양수 천자에 의한 양수 내 IL-6 농도 측정을 대체할 수 있을 것으로 예측할 수 있었다.

많은 연구자들이 조기 진통이 있는 임신부에서 감염을 조기 발견하기 위한 방법으로 CRP의 진단적 가치에 대하여 연구를 시도하였다.^{11-16, 36)} CRP는 streptococcal pneumonia의 C-polysaccharide extract와 함께 침전물을 형성하는 혈청 글로불린의 일종으로 조직 손상, 염증성 병변 혹은 괴사가 있을 때 간에서 생산되는 급성기 단백질로서 염증성 반응 후 48시간에 혈중 최고치에 달한다.³⁷⁾ Potkul 등¹¹⁾은 CRP 치 0.7 mg/dL 이상을 양성으로 했을 때 양성도가 조기 진통 임신부에서 40%, 만삭 진통 임신부에서 8.3%로 유의한 차이가 있다고 하였다. Handwerker 등³⁸⁾은 조기 진통이 있는 임신부에서 CRP를 검사하여 CRP가 음성군인 경우는 진통 억제제에 반응하는 경우가 94%, CRP 양성군인 경우에는 27%라고 보고하였다. 이러한 결과는 CRP 결과에 따라 진통 억제제 치료의 성패 여부를 예측하는 것이 가능하다는 것을 보여주지만, 본 연구에서는 CRP 정량 검사의 기준치를 0.7 mg/dL 이상으로 해서 대상군과 대조군을 비교했을 때 유의한 차이가 없었다.

Acker 등³⁹⁾은 진통 중에는 백혈구 치가 증가하고, 만삭 임신부의 진통 과정 중의 백혈구 치는 진통 시간에 비례하여 증가한다고 하였으며, Yoon 등¹⁵⁾과 Yoon 등¹⁶⁾은 모체 혈액 내 CRP 및 백혈구 치와 양수 내 백혈구 치를 비교해 본 결과, 양수 내 감염을 진단하는 데 있어서 양수 내 백혈구 측정이 가장 우수한 방법이라고 하였다. 또, 전과 구⁴⁰⁾는 입원 시의 백혈구 치는 조기 진통 임신부 중 CRP 양성인

환자에서 CRP 음성인 조기 진통 임신부나 정상 진통 임신부에 비하여 유의하게 높다고 하였고, 이러한 결과들은 CRP가 양성인 경우는 자궁 내 감염증이 동반된 것임을 간접적으로 시사한다고 하겠으나, 본 연구에서 임신부의 혈액 내 백혈구 치는 조기 파수 군에서만 높은 경향을 보였고, 유의한 차이는 없었다.

양막강 내는 정상적으로 무균 상태로서 임상적 자궁 내 감염의 정의는 융모양막염의 임상적 징후에 관계없이 양막강 내에 균이 존재하는 것인데, 이러한 자궁 내 감염의 원천은 질이나 자궁경부에 있는 균주의 상행 감염이라고 생각되고 있다. 본 연구에서 자궁경부 분비물에 대해 그람 염색을 했을 때 그람 음성 간균은 대상군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다.

여러 연구에서 조기 진통과 관련이 있는 균주로 group β streptococcus, *Staphylococcus* 등이 조기 진통 및 조기 파수를 유발하는 원인균으로 거론되었고, 임신 초기에 이들에 대한 미생물 검사를 시행함으로써 조산의 위험도를 예측할 수 있었다고 보고되었으나 연구자 사이에 결과가 서로 일치하지 않고 조기 진통과 조기 파수와의 상관관계를 규명하지 못 하고 있다.^{3,41)} 본 연구에서 배양된 균주를 보면 대상군에서 대조군에서는 검출되지 않았던 *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas putida*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* 등이 검출된 반면, 대조군에서는 주로 *staphylococcus epidermidis*가 검출되었고 그 외에 대상군에서는 없었던 *Candida intermedia*, *Staphylococcus hominis*, *Enterobacter faecium* 등이 검출되어 배양되는 균주가 서로 다른 경향을 보였다.

본 연구의 결과, 조기 진통과 조기 파수가 진행되는 일련의 과정과 자궁 내 감염과는 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있고, 자궁경부 분비물과 양수 내의 IL-6 발현이 강한 상관을 보이는 점으로 자궁경부 분비물 내 IL-6 발현을 측정하는 것은 조기 진통의 진단이나 치료의 예후 등을 측정하는 데 도움이 될 것으로 생각되었다. 앞으로 보다 민감한 자궁경부 분비물 내 IL-6의 정량검사 방법이 정립되면 양수 천자와 같은 침습적 방법을 시행하지 않고도 조기 진통과 조기 파수 임신부를 조기에 발견할 수 있고, 치료에 대한 예후를 판정하는데 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

1997년 4월 25일부터 1997년 9월 23까지 임신 20~36주 사이에 조기 진통, 조기 파수가 확진되어 영남대학교 의과대학부속병원에 입원한 임신부를 대상으로 하고 임신 20~36주 사이에 산전 진찰을 위해 내원한 정상 임신부를 대조군으로 하여 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도를 측정하였다. 대상군 중, 조기 진통군은 22명, 조기 파수군은 28명이었으며, 대조군은 26명이었다. 각 군 사이에 연령, 산과력, 과거 조기 분만력에는 차이가 없었으나 자궁경부 개대 및 소실 정도, 자궁경부 분비물의 pH 및 조기 분만은 유의하게 높은 빈도를 보였다($p < 0.01$). 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도는 조기 진통군과 조기 파수군에서 대조군에 비해 유의하게 높은 치를 보였다($p < 0.01$).

평균과 +2 표준편차를 더한 값인 186.7 pg/mL를 기준으로 하여 각 군을 비교했을 때 조기 진통군과 조기 파수군에서 186.7 pg/mL

이상인 여성이 유의하게 많았다($p < 0.01$). 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도와 양수 내 IL-6 농도 사이에는 강한 상관관계가 있었다($r = 0.865$, $p < 0.05$). 혈청 내의 CRP 농도가 0.7 mg/dL 이상일 때를 양성으로 했을 때 대상균과 대조균 사이에는 유의한 차이가 없었다. 임신부 혈액 내 백혈구 수치를 각 군 별로 비교했을 때 조기 파수군에서 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다($p = 0.062$). 그람 염색에 의한 자궁경부 분비물 내 세균의 성상은 대상균에서 대조균에 비해 그람 음성 간균의 검출률이 유의하게 높았다($p < 0.05$). 자궁경부 분비물에서 배양된 균주는 조기 진통군과 조기 파수군 사이에 다른 분포를 보이는 경향이 있었다.

이상의 결과로 자궁경부 분비물 내 IL-6 농도를 측정하는 것은 조기 진통의 고 위험 임신부와, 진통 억제제 치료의 예후 등을 예측하는데 도움이 된다고 볼 수 있으며, 앞으로 보다 정확한 임신부의 자궁경부 분비물 내 IL-6의 정량 검사 방법이 정립되면 양수 천자와 같은 침습적 방법을 시행하지 않고서도 조기 진통과 조기 파수 임신부를 조기에 발견할 수 있고 예후를 판정하는 데 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. McCormick. The contribution of low birth weight to infant mortality and child morbidity. *N Engl J Med* 1985 Jan;312(1):82-90.
2. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J* 1976 Oct;260(2):965-8.
3. Gibbs RS, Romero R, Hiller SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1515-28.
4. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988 Sep;31(3):553-84.
5. Bobitt JR, Hayship CC, Damato JD. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Aug;140(8):947-52.
6. Romero R, Salafia CM, Athanassidis AP, Hanoada S, Mazor M, Sepulveda W, Bracken MB. The relationship between acute inflammatory lesions of preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1382-8.
7. Lockwood CJ, Chidini A, Wein R, Mazor R, Lapinski R, Asal D, Berkowitz RL. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretion are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Oct;171(4):1097-1102.
8. Romero R, Sirtori M, Oyarzum E, Avilia A, Masor M, Callahan R, Sabo V. Athanassiadis A, Hobbins JC. Infection and labor V. prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Sep;161(3):1817-24.
9. Duff P, Kopelman NJ. Subclinical intra-amniotic infection In asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987 May;69(5):756-9.
10. Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, Kapernick P, Khoury A, Grossman JH. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Oct;171(4):901-911.
11. Potkul RK, Moawad AH, Ponto KL. The

- association of subclinical infection with preterm labor: the role of C-reactive protein. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Nov;153(6):642-5.
12. Cammu H, Goossens A, Derde MP, Temmerman M, Fouldon W, Am JJ. C-reactive protein on preterm labor: association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynecol* 1989 Mar;96(3):314-9.
 13. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993 Oct;82(4):509-14.
 14. Ismail MA, Zinaman MJ, Lowenshen PI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Feb;151(4):541-4.
 15. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature of membrane. *Obstet Gynecol* 1996 Dec;88(6):1034-40(a).
 16. Yoon BH, Yang SH, Jun JK, Park KH, Kim CJ, Romero R. Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count, and temperature in preterm labor: a comparison with amniotic fluid white blood cell count. *Obstet Gynecol* 1996 Feb;87(2):231-7(b).
 17. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Oct;175(4):812-7.
 18. Dudley DJ, Trautman MS, Araneo B, Edwin SS, Michel MD. Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: Regulation by inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Apr;74(4):884-9.
 19. Dudley DJ, Chen CL, Branch DW, Hammond E, Mitchell MD. A Murine model of preterm labor: inflammatory mediators regulate the production of prostaglandin E2 and Interleukin-6 by murine decidua. *Biol Reprod* 1993 Jan;48(1):33-9.
 20. Khan H, Sullivan MHF, Elder mg. Modulation of decidual stromal cell activity by interleukin-1 beta and interleukin-6. *Br J Obstet Gynecol* 1993 Apr;100(4):393-6.
 21. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Schiller SL. Interleukin-6 stimulate prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol* 1991 Jan;192(1):189-91.
 22. Wilkin S, McGregor JA. Infection-induced activation of cell mediated immunity: possible mechanism for preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1991 Mar;34(1):112-21.
 23. Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor 2. Bacterial source of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981 Apr;57(4):479-82.
 24. Sehgal PB, Ray A, Tatter SB, Samthnam U, Helfgott DC, May LT. Regulation of the acute phase and immune response: interleukin-6. *Ann NY Acad Sci* 1989 Jan;1:557-83.
 25. Kameda T, Matsuzaki N, Sawai K, Okada T, Saji F, Matsuda T, Hirano Kishimoto T, Tanizawa O. Production of interleukin-6 by normal trophoblasts. *Placenta* 1990 May-Jun;11(3):205-13.
 26. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor associated with infection. *J Clin Invest* 1990 May;85(5):1392-400.
 27. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LG, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 20th ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1997. p. 801-7.
 28. Romero R, Manogue R, Mitchell MD, Wu YK,

- Oyarzum E, Hobbins JC, Cerami A. Infection and labor: IV. cachectin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Aug;161(2):336-41.
29. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984 Jan-Feb;6(1):51-95.
30. Khan H, Ishihara O, Sullivan MH, Elder MG. Changes in decidual stromal cell function associated with labor. *Br J Obstet Gynecol* 1992 Jan;99(1):10-12.
31. Memon R, Swan KF, Lyden TW, Rote NL, Fortunato SJ. Expression of inflammatory cytokines(interleukin-1 β and interleukin-6) in amniochorionic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb;172(2):493-500.
32. Cox SM, King MR, Casey mL, MacDonald PC. Interleukin-1 β , -1 α and -6 and prostaglandins in vaginal/cervical fluids of pregnant women before and during labor. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Sep;77(3):805-15.
33. Narahara H, Johnston JM. Effects of endotoxins and cytokines on the secretion of platelet-activating factor acetylhydrolase by human decidual macrophages. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Sep;169(3):531-7.
34. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993 Jun;81(6):941-8.
35. Matsuzaki N, Taniguchi T, Shimoya K, Neki R, Okada T, Saji F, Nakayama M, Suehara N, Tanizawa O. Placental interleukin-6 production is enhanced in intrauterine infection but not in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1):94-7.
36. Dodds WG, Iams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med* 1987 Jul;32(7):527-30.
37. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1982 Jan;27(1):345-72.
38. Handwerker SM, Tejani NA, Verma UL, Archbald F. Correlation of maternal serum C-reactive protein with outcome of tocolysis. *Obstet Gynecol* 1984 Feb;63(2):220-4.
39. Acker DB, Johnson MP, Sachs BP, Friedman EA. The leukocyte count in labor. *Obstet Gynecol* 1985 Dec;153(7):737-9.
40. 전선희, 구혜수. 조기 진통 임신부에서 C-reactive protein 검사의 임상적 의의 및 태반 조직학적 변화와의 관계. *대한산부인과학회지* 1993;36(7):916-27.
41. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw M. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Group β streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug;159(2):397-404.