

자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 예측 인자로서 Serum Amyloid A 측정의 유용성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, *서울 의과학 연구소
김영한 · 박용원 · 조동제 · 이경률*

=ABSTRACT=

Usefulness of Maternal Serum Amyloid A as a Predictor of Tocolytic Failure in Preterm Delivery

Young Han Kim, M.D., Yong Won Park, M.D., Dong Jae Cho, M.D.,
Kyung Ryul Lee*

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University,
Seoul Medical Science Institute, Seoul, Korea

Objective : This study is directed to determine whether the concentrations of serum amyloid A (SAA) in maternal serum could be used to predict a tocolytic failure in preterm delivery, by comparing with other factors associated with inflammation.

Methods : A total of 100 pregnant women from September, 2000 to August, 2001 received continuous prenatal care and underwent delivery in our hospital was enrolled in the study. Gestational age was ranged between 20 and 37 weeks. Subjects were divided into four groups (group I, no preterm labor and no premature rupture of membranes [n=38]; group II, premature rupture of membranes and no preterm labor [n=12]; group III, preterm labor and no premature rupture of membranes [n=34]; Group IV, preterm labor and premature rupture of membranes [n=16]). The levels of SAA, CRP, ESR, and WBC count were measured in maternal serum.

Results : SAA levels, CRP levels, and WBC count in patients with tocolytic failure were significantly higher than those in patients without tocolytic failure. SAA and CRP appeared to be significant factors by logistic regression analysis. From the ROC curve analysis of maternal SAA for the prediction of tocolytic failure, we set 6 mg/L as a cut-off value in this study. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 76%, 72%, 47.5%, and 90%, respectively. As for CRP, 0.59 mg/dL was set as a cut-off value, and sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 72%, 81.3%, 56.3%, and 89.7%, respectively. When cut-off values for both SAA and CRP were applied at the same time, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 60%, 92%, 71.4%, and 87.3%, respectively.

Conclusion : This study showed that the measurement of maternal serum amyloid A may be a fast, non-invasive diagnostic method in the prediction of tocolytic failure in preterm delivery.

Key Words : Serum amyloid A, Tocolytic failure, Preterm delivery

조기 진통과 조기 양막 파수는 조기 분만의 중요한 원인으로 알려져 있다.^{1,2} 조기 양막 파수가 일어나는 산모의 30-40%에서 양막강 (amniotic cavity) 내로 미생물의 침습이 일어나는 것으로 보고되고 있으며 재태 연령이 낮을수록 더 높은 자궁내 감염을 보인다.³ 이러한 자궁내

감염이 동반된 임신은 자궁 수축 억제제의 실패 (tocolytic failure), 조기 분만, 임상적 용모 양막염, 주산기 사망 및 신생아 이환의 위험도가 더욱 높다고 알려져 있다. 따라서, 자궁내 감염의 조기 진단은 조기 분만의 위험성이 있는 산모와 신생아의 예후 및 치료에 많은 도움을 준다는

점에서 임상적으로 매우 중요한 의미를 지닌다고 할 수 있다.

자궁내 감염의 가장 정확한 진단은 양수에서 미생물을 분리하거나, 분만된 태반에서 조직학적으로 급성 염증성 병변을 발견하는 것이다. 그러나, 이러한 방법들은 신속한 결과를 얻을 수 없어 임상적 결정에 별다른 도움을 주지 못하므로 최근에는 양수를 이용한 여러 가지 방법들이 제시되어졌다. 그람 염색법,⁴ 포도당 농도,⁵ 백혈구 수,⁶ interleukin-6 등⁷의 양수내 측정이 자궁내 감염의 진단에 도움을 준다는 사실이 보고되었는데, 연구자들에 따라 다양한 특이도와 민감도를 제시하고 있으며 그 임계치 (cut-off value)도 통일되지 못하였다.⁸⁻¹¹ 또한, 이러한 검사법들은 양수천자라는 침습적인 처치를 필요로 하는 제한점을 가지고 있다.

최근 상부 생식기내의 염증 반응이나 감염이 조기 진통의 병리 기전에 주요한 역할을 한다는 보고가 많다.¹² 조기 진통이 있는 산모의 양수 내에서 IL-1, IL-6, TNF- α 등의 cytokine의 농도가 증가하며 이러한 변화는 양막내의 matrix metalloproteinase를 활성화시켜 세포외 기질의 변화를 유도하거나 prostaglandin 경로와 nitric oxide 경로를 활성화시키는 것으로 보고되었다.¹³⁻¹⁵ 이러한 보고들로 미루어 조기 분만이 이루어지는 산모의 생식기 내에는 염증 반응이 일어날 것으로 생각되는데, 이러한 염증 반응은 생체 내에서 급성상 반응 (acute phase response)를 일으킬 것이며, 이로 인하여 급성상 단백질 (acute phase protein)의 증가를 가져올 것으로 사료된다.

이러한 이유로 전신적인 염증 반응의 산물이며 감염의 지표 물질로써 쓰일 수 있는 C-reactive protein (CRP)의 측정을 통하여 조기 분만, 자궁내 감염, 임신 예후 등을 예측하고자 하였다. 여러 보고에서 산모 혈액내의 CRP가 조기 분만, 융모양막염, 자궁 수축 억제제의 실패 등의 예측에 유용하게 쓰일 수 있다고 하였다.^{16,17} 그러나, CRP가 비특이적이며 민감도도 낮아 임상적으로 별로 유용하지 않다는 보고도 있다.^{18,19} 아마도 이러한 차이는 CRP는 감염에 대한 전신적 반응의 산물인데, 그 정도가 미약하여 전신적인 반응을 일으키지 못할 정도의 자궁내 감염은 CRP의 혈액내 증가를 동반하지 않을 수 있기 때문으로 여겨진다.

급성상 단백질의 농도 변화는 주로 간세포 (hepatocyte)의 생산에 좌우되는데, 이러한 농도 변화는 감염, 외상, 수술, 조직 경색, 진행성 암 등에서 수반되며 격렬한 운동, 열사병 (heat stroke), 분만 등에서 생기는 중등도의 변화부터 심리적 스트레스와 여러 정신과적 질환에서 생기는 경한 변화까지 다양하다.^{20,21} 그 변화의 정도는 정상 농도에 비해 ceruloplasmin의 50% 정도의 변화에서 serum amyloid A (SSA)의 1000배 정도의 변화까지 다양하게 나타난다.

SAA는 정상에서 혈액내에 대부분은 3 mg/L 이하이고 성별에 따라 차이가 없으며 고령에서 약간 증가한다. 세균 또는 진균 감염, 침윤성 악성 질환, 급성 심근 경색과 같은 조직 손상, 자가 면역질환 등에서는 100-1000 mg/L 까지 증가하고, 바이러스 감염, 전신성 홍반성 낭창, 국소적인 염증 반응 등에서는 10-100 mg/L 정도로 증가한다.²² 염증 반응에서 SAA의 증가는 CRP보다 크게 나타나고 생리학적 농도가 10배 정도 높아 그 측정이 CRP보다 유리하여 국소적인 감염이나 염증 반응 등의 평가에 있어서 CRP보다 유리할 것으로 생각된다. 이러한 사실에도 불구하고 아직까지 국내외적으로 산과 영역에서 이에 대한 연구는 전무한 실정이다.

본 연구에서는 산모의 혈청 내에서 급성상 단백질인 SAA 농도를 측정하여 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 예측 인자로서의 유용성을 평가하고, 염증 반응과 관련된 여러 인자들, 즉 CRP, 적혈구 침강 계수 (erythrocyte sedimentation ratio, ESR), 백혈구 수와의 비교를 통해 그 유용성을 확립하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 9월부터 2001년 8월까지 1년간 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원에서 정기적인 산전 진찰과 분만이 가능하였던 산모를 대상으로 하였다. 임신 주수의 산정은 각 산모의 월경력과 임신 제 1 삼분기의 태아 초음파 소견을 고려하여 적절하다고 판단되는 지표를 기준으로 삼았다. 임신과 관련된 질병이나 약물 복용의 기왕력이 있거나 조기 분만의 위험 요소를 가지고 있는 산모는 대상군에서 제외하였고, 외래 또는 입원하여 분만실에서 검체를 얻을 때의 산모의 재태 연령이 20주 이전이거나 37주를 지난 경우는 제외하였다. 산모의 혈액은 입원 직후 채취하였으며 CRP, ESR, 백혈구 수는 채취 직후 곧바로 분석을 실시하였다. SAA의 농도 측정은 모든 산모의 분만이 이루어진 후까지 혈청 상태로 장기간 보관한 검체를 대상으로 하였다. 조기 진통 유무, 조기 양막 파수 유무에 따라 대조군과 실험군으로 나누었다. 조기 양막 파수와 조기 진통이 모두 없었던 군을 대조군 (I군, n=38)으로, 조기 양막 파수만 있고 조기 진통이 없었던 군 (II군, n=12), 조기 양막 파수는 없고 조기 진통만 있었던 군 (III군, n=34), 조기 진통과 조기 양막 파수가 모두 있었던 군 (IV군, n=16)을 실험군으로 나누어 검체를 수집하였다.

조기 진통은 자궁 경부의 개대나 소실 등의 변화를 동반하는 규칙적인 자궁 수축이 있을 때로 정의하였고, 조기 양막 파수의 진단은 질 후원개 (posterior fornix)에서

양수가 육안적으로 확인되거나 nitrazine 검사상 양성 또는 질 분비물 도말시 양치상화가 관찰되는 경우로 하였다. 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만은 자궁 수축 억제제의 투여가 실패한 경우로 조기 진통에 의해 입원 후 48시간 이내에 분만이 이루어진 경우로 정의하였다.

2. 검체 수집

실험군과 대조군에서 혈액 10 cc를 채취하여 응고가 생길 때까지 놓아 둔 후 5분 동안 10,000 g로 원심 분리하여 그 상층액을 얻었다. 분만 후 분석될 때까지 상층액을 -70°C에서 냉동 보관하였다.

3. SAA의 측정

1) 검체 분석 원리

항 SAA 항체가 흡착된 latex 시약과 검체를 반응시키면, latex 입자 표면 위의 항체와 검체의 SAA가 항원-항체 반응을 일으켜 latex 입자의 응집이 생기게 되는데, 이러한 현상은 혼탁도의 변화로 나타나며 검체의 SAA 농도에 비례하여 혼탁도가 증가한다. 여기에 빛을 통과시키면 그 혼탁도에 비례하여 빛을 차단하여 흡광 광도계법의 원리에 의해 정량 분석할 수 있게 되는데 이러한 방법을 immunoturbidmetry라고 한다.

2) 검체 분석

검체를 상온에서 녹인 후 다시 원심분리하여 그 상층액을 얻었다. 검체의 분석은 SAA kit (LZ test 'Eiken' SAA, Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan)를 이용하였으며, 이 kit는 buffer로 사용되어지는 시약-1 (Good buffer, 50 mmol/L), anti-human SAA rabbit polyclonal antibody와 anti-human SAA mouse monoclonal antibody가 흡착된 latex 현탁액 (suspension)으로 이루어진 시약-2, 그리고 5개의 다른 표준 농도로 구성되어 표준 용액 (calibrator) 3가지로 이루어져 있다. 얻어진 상층액을 SAA kit와 잘 혼합하여 latex 응집 반응을 일으킨 후 automated clinical chemistry analyzer (HITACHI 747, Japan)를 이용하여 photometric immunoassay 방법으로 660 nm에서 흡광도를 측정하여 그 농도를 구하였다. 표준 용액이 측정되어졌을 때 그 얻어진 값은 제시된 값의 15% 내이다. 각 산모로부터 얻어진 검체는 분석의 변동 (variability)으로 야기되는 차이를 최소화하기 위해 한 번의 분석으로 측정되어졌으며 검체 측정간의 변동 계수 (coefficient of variation)는 10% 미만이었다.

4. CRP의 측정

1) 검체 분석 원리

항 CRP 항체가 흡착된 입자 혼합물과 검체를 반응시

키면 항원-항체 반응이 일어나고, 여기에 빛을 투과시켜 산란되는 빛의 양을 기계 내에서 peak rate signal로 바꾼 뒤 이것을 기준으로 정량하는 방법으로 immunonephelometry라고 하며 0.1 mg/dL까지 정량이 가능하다.

2) 검체 분석

검체를 원심분리하여 그 상층액을 얻었다. 검체의 분석은 CRP kit (Beckman-Coulter Co., LTD., USA)를 이용하였으며, 이 kit는 buffer로 사용되어지는 시약과 항 CRP 항체가 흡착된 입자로 이루어진 시약으로 구성되어 있다. 얻어진 상층액을 CRP kit와 잘 혼합하여 항원-항체 반응을 일으킨 후 IMMAGE Immunochemistry System (Beckman-Coulter Co., LTD., USA)를 이용하여 immunonephelometry 방법으로 그 농도를 구하였다. 검체 측정간의 변동 계수는 8% 미만이었다.

5. ESR 및 백혈구 수의 측정

ESR은 변형된 Westergren (KORMED Co., LTD., Korea) 방법을 통하여 측정하였다. 백혈구 수는 DC detection 방법을 이용한 Sysmex SE-9000 (TOA medical electronics Co., LTD., Japan)기거나, V.C.S. (volume-internal conductivity-structure) 기술을 이용한 Coulter GEN-S (Beckman-Coulter Co., LTD., USA)기기를 통하여 측정하였다.

6. 통계 분석

SAS 통계 프로그램을 이용하여, 각 군의 임상적 특성과 SAA 농도, CRP 농도, ESR, 백혈구 수의 비교는 일측성 분산 분석 (one-way analysis of variance)을 이용하였고, 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만 유무에 따른 비교는 student's t-test를 실시하였으며 p값이 0.05 미만일 때를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 로지스틱 회귀 분석 (logistic regression analysis)을 이용하여 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만에 대한 각 인자의 상대적인 가치를 평가하였다. Receiver operating characteristic (ROC) 도표를 이용하여 통계학적으로 유의한 인자의 임계치를 구하여 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만을 예측함에 있어 민감도, 특이도, 양성 예측률, 음성 예측률을 알아보았다.

결 과

각 군에서 산모의 나이, 검체 수집 당시의 체태 연령, 출산력의 비교는 Table 1과 같으며, 각 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Patients characteristics

	N	Age (years)	GA (weeks)	Parity
Group I	38	32 (19-21)	30 (20-36)	1 (0-4)
Group II	12	29 (20-33)	28 (20-36)	0 (0-1)
Group III	34	30 (23-39)	29 (20-36)	1 (0-2)
Group IV	16	28 (23-28)	30 (20-36)	1 (0-3)

Values are presented as median (range).
GA: gestational age at sample collection

모체 혈액에서 SAA 농도, CRP 농도, ESR, 백혈구 수를 측정하였으며 그 결과는 Table 2와 같다. SAA 농도는 III군과 IV군에서 비교적 높게 나타났으며, III군은 I군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다. CRP 농도도 III군과 IV군에서 비교적 높게 나타났으며, III군은 I군과 II군에 비해, IV군은 II군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다. ESR은 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 백혈구 수는 IV군에서 비교적 높게 나타났으며 IV군이 I군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다.

자궁 수축 억제제의 실패로 인해 입원 후 48시간 이내 조기 분만이 이루어졌던 군 (n=25)과 그렇지 않았던 군 (n=75)으로 나누어 그 결과를 비교하였다 (Table 3). 자궁 수축 억제제가 실패했던 군에서 SAA 농도, CRP 농도, 백혈구 수가 그렇지 않았던 군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다.

자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 예측에 있어 SAA 농도, CRP 농도, ESR, 백혈구 수의 상대적인 가치를 평가하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다 (Table 4). SAA 농도와 CRP 농도가 통계학적으로 유의하였으며 각각의 Odds ratio는 1.011과 2.285이었다. 백혈구 수도 통계학적으로 유의한 인자로 나타났으나 Odds ratio가 1.0으로 분석에서 제외하였다.

Table 2. Comparison of parameters according to the groups

	N	SAA (mg/L)	CRP (mg/dL)	ESR (mm/hr)	WBC (cell/mm ³)
Group I	38	4.50±6.28	0.37±0.26	37.87±13.02	9693.68±3588.49
Group II	12	3.42±4.62	0.32±0.20	40.17±14.29	10415.83±4221.42
Group III	34	37.17±75.25*	1.29±1.55*	44.62±10.89	11281.76±3838.99
Group IV	16	33.31±73.74	1.26±1.36*	39.94±16.66	13155.63±3788.56*

Values are presented as mean±standard deviation.
*p<0.05 by analysis of variance.

Table 3. Comparison of patients according to tocolytic failure

	Tocolytic failure	
	No (n=75)	Yes (n=25)
Maternal age	30.4±4.1	29.6±3.7
Gestational age at sample collection	29.8±5.5	28.7±4.9
Parity	0.7±0.8	0.8±0.8
Maternal SAA (mg/L)	11.0±39.2	47.4±80.8*
Maternal CRP (mg/dL)	0.53±0.87	1.67±1.46 [†]
Maternal ESR (mm/hr)	39.9±12.6	43.4±15.0
Maternal WBC count (cell/mm ³)	9855.5±3096.4	13930±4553.9 [†]

Values are presented as mean±standard deviation.
*p<0.05, [†]p<0.01 by t-test

Table 4. Relationship of variables with tocolytic failure

	Coefficient	Odds ratio	p value
SAA	0.0013	1.011	<0.05
CRP	0.8263	2.285	<0.001
ESR	0.0211	1.021	NS
WBC	0.000284	1.0	<0.001

상관 분석 (correlation analysis)을 이용하여 SAA 농도와 CRP 농도의 관계를 알아보았다 (Fig. 1). SAA 농도가 증가할수록 CRP 농도도 증가하는 통계학적으로 유의한 양의 상관 관계를 나타냈다 (r=0.643, p<0.001).

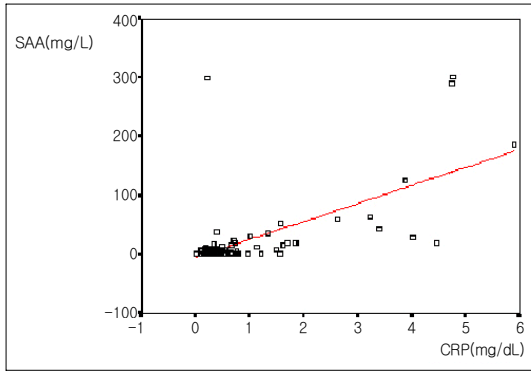


Fig. 1. Correlation between SAA and CRP.

자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만을 예측함에 있어 모체 혈액의 SAA 농도와 CRP 농도의 진단적 유용성을 알아보기 위해 ROC 도표를 작성하였다 (Fig. 2, 3). 두 곡선 모두 45° 직선 상부에 위치하고 있으며, 이는 SAA 농도나 CRP 농도가 증가할수록 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 가능성이 증가함을 의미한다. ROC 도표에 의하여 가장 적절한 SAA 농도의 임계치를 6 mg/L로 정하였을 때, 6 mg/L 이상의 농도가 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만을 예측함에 있어 민감도 76%, 특이도 72%, 양성 예측률 47.5%, 음성 예측률 90%이었다. 마찬가지로 ROC 도표에 의하여 CRP 농도의 임계치를 0.59 mg/dL로 정하였을 때, 민감도는 72%, 특이도 81.3%, 양성 예측률 56.3%, 음성 예측률 89.7%이었다. 로지스틱 회귀 분석을 통해 유의한 인자로 나타난 SAA 농도와 CRP 농도의 임계치를 모두 적용하여 진단적 유용성을 알아보았다. 민감도는 60%, 특이도 92%, 양성 예측률 71.4%, 음성 예측률 87.3%이었다.

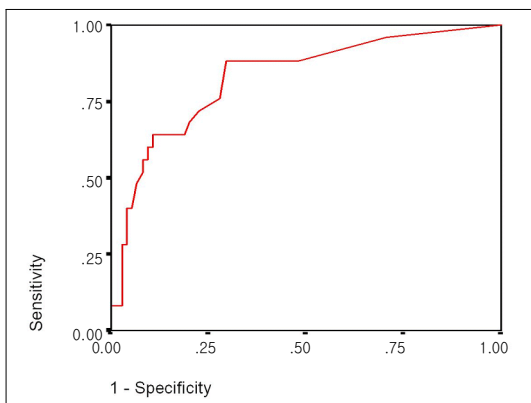


Fig. 2. ROC curve analysis of maternal SAA for the prediction of tocolytic failure.

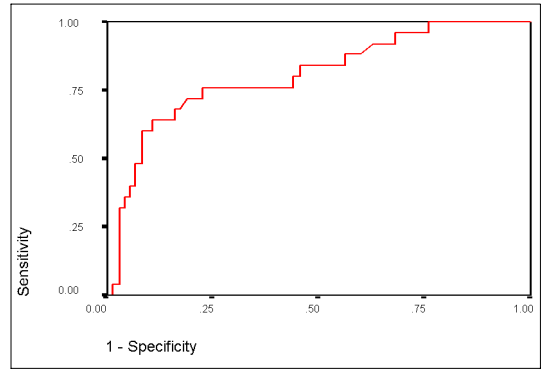


Fig. 3. ROC curve analysis of maternal CRP for the prediction of tocolytic failure.

고 찰

본 연구는 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 예측에 있어 급성상 단백질인 SAA가 어느 정도 유용성을 가지는 지 알아보고, 과거에 많은 연구가 이루어진 CRP와 비교하여 그 가치를 평가하고자 하였다.

그간 많은 연구에서 전신적인 염증 반응의 산물이며 감염의 지표 물질로서 쓰일 수 있는 CRP의 측정을 통하여 조기 분만, 자궁내 감염, 임신 예후 등을 예측하고자 하였다. 여러 보고에서 산모 혈액내의 CRP가 조기 분만, 용모양막염, 자궁 수축 억제제의 실패 등의 예측에 유용하게 쓰일 수 있다고 하였다.^{16,17} 그러나, CRP가 비특이적이며 민감도도 낮아 임상적으로 별로 유용하지 않다는 보고도 있다.^{18,19} 아마도 이러한 차이는 CRP는 감염에 대한 전신적 반응의 산물인데, 그 정도가 미약하여 전신적인 반응을 일으키지 못할 정도의 자궁내 감염은 CRP의 혈액내 증가를 동반하지 않을 수 있기 때문으로 여겨진다.

1930년대에 폐렴구균에 의한 폐렴 급성기에 있는 환자의 혈액내에서 pneumococcal c-polysaccharide에 반응하는 CRP가 발견된 이래 급성상 반응에 많은 관심이 모아지게 되었다.²³ 급성상 반응은 크게 두 가지로 나누어지는데 급성상 단백질의 혈액내 농도 변화와 수많은 생체 변화로 구분할 수 있다. 급성상 단백질은 염증 반응 동안 혈액내에서 증가하는 것과 그 농도가 감소하는 것으로 구분된다.²⁰

염증 반응 동안 생산되는 cytokine은 급성상 단백질의 주요한 stimulator로 알려져 있다. 염증 반응과 관련된 cytokine은 IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α , TGF- β , interferon- γ 등이 있으며 주로 대식 세포와 단핵 세포에서 생산된다.²⁴ 이 중 IL-6가 대부분의 급성상 단백질에 있어서 주요한 stimulator로 알려져 있다. 또한, 여러 보고에서

IL-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M, ciliary neutrophilic factor, cardiotrophin 1 등이 IL-6와 비슷한 작용을 가지는 것으로 보고되었다.²⁵⁻²⁸

염증 반응에서는 여러 인자가 비교적 순차적으로 나타난다.^{29,30} 먼저 2-3시간 내에 IL-1, IL-6, TNF- α 등의 cytokine이 증가한다. 이후 CRP와 SAA의 증가가 나타나는데 3-6시간 지나서 증가하기 시작하여 2-3일 내에 정점에 도달하며 5-7일에는 기저 수준으로 되돌아온다. 이 두 가지 단백질이 가장 민감하게 나타나며 다른 급성상 단백질, 즉 α 1-antitrypsin, α 1-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin 등은 3-5일 정도에 정점에 도달한다.

최근 주요한 급성상 단백질 중의 하나로 알려져 있는 SSA에 대한 많은 관심이 기울여지고 있다. SAA는 수십 년 전 reactive AA amyloid deposit에서 주요한 근원섬유(fibril) 구성성분인 amyloid AA와 항원성을 공유하는 혈액 성분으로 발견되어졌고, 여러 염증 반응에서 증가하는 것이 알려졌다.³¹⁻³³ SAA의 합성은 IL-1, IL-6, TNF- α 에 의해 다양한 조직에서 유도되어진다.^{29,30} 대부분의 혈장 SAA는 간에서 합성된다. 간의 (extrahepatic) 합성도 보고되었는데 그 정도와 생물학적 중요성에 대해서는 현재까지 많이 알려져 있지 않다.³⁴ 혈액 내로 일단 분비되면 high-density lipoprotein (HDL)에 즉각 부착되어 빠르게 제거되는데 쥐에서 반감기가 30-50분으로 apo-AI보다도 빠르다.³⁵

급성상 단백질은 염증 반응의 여러 단계에 작용하게 된다. CRP의 주작용은 phosphocholine에 부착하여 손상된 세포의 phospholipid 구성 요소뿐만 아니라 외부의 병원체를 인식하는 것으로 보체 체계를 활성화시키고 탐식 세포에 부착할 수 있게 한다.³⁶ 또한, 단핵 세포에서 다른 cytokine과 조직 인자의 발현을 유도하고 L-selectin의 표면 발현을 감소시켜 내피 세포에 호중구 (neutrophil)의 부착을 방해하며, 호중구에서 superoxide의 생성을 억제하고 단핵 세포에서 IL-1 수용체 길항 물질의 합성을 촉진하는 작용 등이 알려져 있다.³⁷⁻³⁹ 다른 주요한 급성상 단백질인 SAA의 작용에 대해서는 아직까지 모르는 부분이 많다. SAA는 생성 후 HDL에 빠르게 부착하여 염증 반응 동안 cholesterol 대사에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.⁴⁰ 또한, 탐식 세포나 림프구의 부착과 화학 주성을 유도하며 low-density lipoprotein (LDL)의 산화를 증가시켜 죽상 동맥 경화성 관상 동맥의 염증 반응에 기여하는 것으로 알려져 있다.⁴¹ 최근에는 생체 관혈강내의 섬유아 세포에서 matrix metalloproteinase의 생산을 유도한다는 사실이 보고되었다.⁴²

현재까지 급성상 반응을 알아보는 방법으로 가장 유용하게 사용되는 것이 ESR과 CRP 농도의 측정이다. ESR은 과거 수십 여년 동안 많이 쓰여져 왔다. 그러나

이것은 간접적인 방법이고 적혈구의 크기, 모양, 숫자나 면적글로불린 등에 영향을 받을 수 있고 나이에 따라 증가하여 때때로 부정확한 것으로 알려져 있다.²⁰ ESR이 환자의 상태 변화를 상대적으로 느리게 반영하는데 비하여 CRP는 그 반응이 비교적 빠르게 나타나며 연령에 따라 차이가 없다. 또한, 그 변화가 광범위하게 나타나 10 mg/dL 이상으로 나타나는 환자의 80-85%에서 세균 감염을 가진다. 정상에서는 보통 0.2 mg/dL 이하로 나타나며 1 mg/dL 이하는 임상적으로 중요하지 않다.⁴³ SAA는 정상에서 대부분은 3 mg/L 이하이고 성별에 따라 차이가 없으며 고령에서 약간 증가한다. 세균 또는 진균 감염, 침윤성 악성 질환, 급성 심근 경색과 같은 조직 손상, 자가 면역질환 등에서는 100-1000 mg/L까지 증가하고, 바이러스 감염, 전신성 홍반성 낭창, 국소적인 염증 반응 등에서는 10-100 mg/L 정도로 증가한다.²² 염증 반응에서 SAA의 증가는 CRP보다 크게 나타나고 생리학적 농도가 10배 정도 높아 그 측정이 CRP보다 유리하여 국소적인 감염이나 염증 반응 등의 평가에 있어서 CRP보다 유리할 것으로 생각된다. 신장 이식의 거부 반응의 평가에 있어서 SAA의 효과는 보다 극적으로 나타난다.⁴⁴

SAA는 상술한 바와 같이 염증 반응을 감지하는데 매우 유리하며 다른 급성상 단백질보다 민감하게 나타날 것으로 생각된다. 또한, SAA가 matrix metalloproteinase와 같은 collagenase를 활성화시킨다는 사실은 자궁경부의 숙화와 조기 양막파수에 어떠한 역할을 할 것으로 추측된다. 또한, 조기 진통을 갖는 산모에서 감염이 그 중요한 역할을 하며 IL-6 등의 cytokine이 산모의 혈액과 자궁경부와 질 분비물내에서 증가하였다는 최근 보고로 미루어,⁴⁵⁻⁴⁷ 산모의 혈액내 SAA의 측정은 조기 분만의 예측에 있어서 유용성을 가질 것으로 생각된다.

조기 분만의 가능성이 있는 임신 34주 이전의 산모에게 dexamethasone 투여가 신생아의 유병률을 낮추는데 도움을 주는 것으로 알려졌다.⁴⁸ 대개 국내외적으로 48시간 동안 20 mg 정도의 dexamethasone을 나누어 투여하는 경우가 많다. 조기 분만의 위험성이 큰 산모에게 있어서 이러한 분만 시간의 지연은 신생아의 예후에 많은 영향을 끼칠 것이며 임상에게 유용한 정보를 제공할 것임에 분명하다. 그러므로, 본 연구에서는 자궁 수축 억제의 실패로 인하여 입원 후 48시간 이내에 조기 분만된 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어 SAA 농도와 CRP 농도를 비교 분석하였다.

자궁 수축 억제의 실패로 인하여 조기 분만이 이루어졌던 군에서 SAA 농도와 CRP 농도가 그렇지 않았던 군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다. 이러한 사실은 SAA가 조기 분만에 있어서 자궁 수축 억제의 실패를 예측하는데 어느 정도 유용성을 가질 것임을 짐작하게 한다. ROC 도표에 의하여 SAA 농도의 임계치를 6 mg/L로

정하였을 때, 6 mg/L 이상의 농도가 조기 분만을 예측함에 있어 민감도 76%, 특이도 72%, 양성 예측률 47.5%, 음성 예측률 90%로 나타났다. 마찬가지로 CRP 농도의 임계치를 0.59 mg/dL로 정하였을 때, 민감도는 72%, 특이도 81.3%, 양성 예측률 56.3%, 음성 예측률 89.7%로 나타났다. 본 연구에서 나타난 CRP의 자궁 수축 억제를 실패하는데 유용성은 다른 저자들의 보고와 거의 일치하고 있다. 그러나, 본 연구에서 다른 연구와 다른 점은 조기 분만의 가능성이 있는 산모에서 CRP와 더불어 SAA를 동시에 측정하여 자궁 수축 억제의 실패를 예측하였다는 것이다. 상관 분석에 의하여 SAA와 CRP가 유의한 양의 상관 관계가 있는 것으로 나타났고 또한 통계학적으로 자궁 수축 억제의 실패를 예측하는데 유의한 인자임을 증명하였다. ROC 도표를 통하여 구한 SAA 농도와 CRP 농도의 임계치를 모두 적용하여, 자궁 수축 억제의 실패를 예측하는데 있어 민감도는 60%, 특이도 92%, 양성 예측률 71.4%, 음성 예측률 87.3%로, 민감도는 감소하였지만 비교적 높은 음성 예측률과 향상된 특이도와 양성 예측률을 나타냈다.

SAA는 생체 내에서 CRP에 비해 비교적 많은 양이 생성되므로 민감도가 낮은 immunoturbidimetry 방법으로도 손쉽게 측정이 가능하며 수심분 내에 그 측정치를 얻을 수 있어 임상에서 신속한 결정을 내리는 데에 많은 도움을 줄 것으로 사료된다. 그러나, 아직까지 시약이 고가이며 그 보급이 널리 이루어지지 못했다는 것이 제한점으로 지적된다. 이로 인해 아직까지 산과 영역에서는 아직까지 그 연구가 전무한 실정이다. 본 연구를 통해, 산모의 혈청 내에서 CRP와 더불어 SAA 농도의 측정은 자궁 수축 억제의 실패로 인한 조기 분만의 예측에 유용할 것으로 사료된다. 또한, CRP와 더불어 SAA를 같이 적용하는 경우 비교적 높은 음성 예측률과 향상된 특이도와 양성 예측률을 기대할 수 있어 불필요한 치료를 감소시킬 수 있을 것으로 여겨진다.

결론적으로 모체 혈액내의 SAA 농도 측정은 임신의 예후를 예측하는데 비침습적이며 신속한 진단법으로 임상적으로 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 향후 더 많은 예에서 임상적인 연구가 필요할 것이며 또한 모체 혈액내의 SAA가 신생아의 예후와 어떠한 연관이 있는 지를 알아보는 추가적인 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Romero R, Athayde N, Maymon E, Pacora P, Bahado-Singh R. Premature rupture of the membranes. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mother*. Philadelphia: JB Lippincott; 1998.
2. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J*

- Med* 1998; 338: 663-70.
3. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-84.
4. Romero R, Emamian M, Quintero R, Wan M, Hobbins JC, Mazor M, et al. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 114-9.
5. Romero R, Jimenez C, Lohda A, Nores J, Hanaoka S, Avila C, et al. Amniotic fluid glucose concentration: A rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 968-74.
6. Romero R, Quintero R, Nores J, Avila C, Mazor M, Hanaoka S, et al. Amniotic fluid white blood cell count: A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 821-30.
7. Romero R, Yoon BH, Kenny JS, Gomez R, Allison AC, Sehgal PB, et al. Amniotic fluid interleukin-6 determinations are of diagnostic and prognostic value in preterm labor. *Am J Reprod Immunol* 1993; 30: 167-83.
8. 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; 171: 901-11.
9. Garry D, Figueroa R, Agüero-Rosenfeld M, Martínez E, Visintainer P, Tejani N. A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1336-41.
10. Hussey MJ, Levy ES, Pombar X, Meyer P, Strassner HT. Evaluating rapid diagnostic tests of intraamniotic infection: Gram stain, amniotic fluid glucose level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 650-6.
11. Romero R, Yoon BH, Mazor 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 detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-51.
12. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-28.
13. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, Daum J, Beir HM, Hegele-Hartung C. Cervical ripening with the cytokines interleukin 8, interleukin 1beta and tumor necrosis factor alpha in guinea pigs. *Hum Reprod* 1994; 9: 2173-81.
14. Kelly RW, Illingworth P, Baldie G, Leask R, Brouwer S, Calder AA. Progesterone control of interleukin 8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum Reprod* 1993; 9: 253-8.
15. Osmers R, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Kuloczik M, Szeverenyi M, et al. Origin of cervical collagenase during parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1455-60.
16. Dodds WG, Iams JD. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Reprod Med* 1987; 32: 527-30.
17. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of membranes? *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 1159-64.
18. Farb HF, Arnesen M, Geisler P, Knox GE. C-reactive protein with premature rupture of membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 49-51.
19. Ernest JM, Swain M, Block SM, Nelson LH, Hatjis CG, Meis PJ. C-reactive protein: a limited test for managing patients with preterm labor or preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 449-54.
20. Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
21. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997; 66: 1-11.
22. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 381-8.

23. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
24. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993; 36: 611-22.
25. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon (beta)2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 7251-5.
26. Fattori E, Cappelletti M, Costa P, Sellitto C, Cantoni L, Carelli M, et al. Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med* 1994; 180: 1243-50.
27. Zheng H, Fletcher D, Kozak W, Jiang M, Hofmann KJ, Conn CA, et al. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 (beta)-deficient mice. *Immunity* 1995; 3: 9-19.
28. Richards CD, Langdon C, Pennica D, Gauldie J. Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 69-75.
29. Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol* 1988; 163: 373-83.
30. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
31. Benditt EP, Eriksen M, Hermosden, Ericsson LH. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including unusual N-terminal amino acid sequences. *FEBS Lett* 1971; 19: 169-73.
32. Levin M, Pras M, Franklin EC. Immunologic studies of the major nonimmunologic protein of the amyloid. Identification and partial characterization of a related serum component. *J Exp Med* 1973; 138: 373-80.
33. McAdam KP, Anders-RF, Smith SR, Russell DA, Price MA. Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reactions and recurrent neutrophil leukocytosis in leprosy. *Lancet* 1975; 27: 572-3.
34. Meek RL, Benditt EP. Amyloid A gene family expression in different mouse tissues. *J Exp Med* 1986; 164: 2006-17.
35. Kluge-Beckerman B, Yamada T, Hardwick J, Liepnieks JJ, Benson MD. Differential plasma clearance of murine acute-phase amyloid A proteins SAA1 and SAA2. *Biochem J* 1997; 322: 663-9.
36. Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 505-14.
37. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-8.
38. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-20.
39. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522-9.
40. Banka CL, Yuan T, De Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, De Beer FC. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995; 36: 1058-65.
41. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanism-oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
42. Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T, Eguchi K. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 1998; 78: 535-9.
43. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 406-18.
44. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bental O, Herbert J, Gallimore JR, et al. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 161-6.
45. Lockwood C, Ghidini A, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz R. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1097-102.
46. Wennerholm UB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen JJ, Sundell G, et al. Interleukin-1alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. *Acta Obstet et Gynecol Scand* 1998; 77: 508-14.
47. Turhan NO, Karabulut A, Adam B. Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor: prediction of admission-to delivery interval. *J Perinat Med* 2000; 28: 133-9.
48. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.

=국문초록=

목적 : 산모의 혈청 내에서 급성상 단백질인 serum amyloid A (SAA) 농도를 측정하여 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 예측 인자로서의 유용성을 평가하고, 염증 반응과 관련된 여러 인자들과의 비교를 통해 그 유용성을 확립하고자 하였다.

연구 방법 : 2000년 9월부터 2001년 8월까지 1년간 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원에서 정기적인 산전 진찰과 분만이 가능하였던 총 100명의 산모를 대상으로 하였다. 조기 양막 파수와 조기 진통이 모두 없었던 군을 대조군 (I군, n=38)으로, 조기 양막 파수만 있고 조기 진통이 없었던 군 (II군, n=12), 조기 양막 파수는 없고 조기 진통만 있었던 군 (III군, n=34), 조기 진통과 조기 양막 파수가 모두 있었던 군 (IV군, n=16)을 실험군으로 나누어 검체를 수집하였다. 얻어진 산모의 혈청에서 SAA 농도, CRP 농도, ESR, 백혈구 수를 측정하였다.

결과 : 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만이 이루어졌던 군이 그렇지 않았던 군에 비해 SAA 농도, CRP 농도, 백혈구 수가 통계학적으로 유의하게 높았다. 로지스틱 회귀 분석을 통해 SAA와 CRP가 유의한 인자로 나타났다. ROC 도표에 의하여 SAA 농도의 임계치를 6 mg/L로 정하였을 때, 6 mg/L 이상의 농도가 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만을 예측함에 있어 민감도 76%, 특이도 72%, 양성 예측률 47.5%, 음성 예측률 90%로 나타났다. 마찬가지로 CRP 농도의 임계치를 0.59 mg/dL로 정하였을 때, 민감도는 72%, 특이도 81.3%, 양성 예측률 56.3%, 음성 예측률 89.7%로 나타났다. SAA 농도와 CRP 농도의 임계치를 모두 적용한 경우 민감도는 60%, 특이도 92%, 양성 예측률 71.4%, 음성 예측률 87.3%이었다.

결론 : 본 연구를 통해, 모체 혈액내의 SAA 측정은 CRP와 더불어 자궁 수축 억제제의 실패로 인한 조기 분만의 가능성을 예측하는데 비침습적이며 신속한 진단법으로 임상적으로 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

중심단어 : 자궁 수축 억제 실패, 조기 분만, Serum amyloid A