

조기진통 임신부에서 임상적 감염의 비침습적 예측

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 산부인과

이성윤 · 박교훈 · 오경준 · 정은하 · 김시내 · 정희정

Non-invasive prediction of clinical infection in women with preterm labor

Sung Youn Lee, M.D., Kyo Hoon Park, M.D., Ph.D., Kyung Joon Oh, M.D.,
Eun Ha Jeong, M.D., Shi Nae Kim, M.D., Hee Jung Jung, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Bundang Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea*

Objective: To develop a model based on non-invasive variables to predict the probability of subsequent maternal and/or neonatal clinical infection in women admitted to hospital for preterm labor with intact membranes.

Methods: Transvaginal ultrasound for measurement of cervical length was performed and maternal blood was collected for the determination of white blood cell (WBC) count at admission in 165 consecutive women with preterm labor (between 20.0 and 35.0 weeks). Clinical infection was defined as the presence of clinical chorioamnionitis at delivery or early onset neonatal sepsis. Receiver operating characteristic (ROC) curves and logistic regression analysis were used for statistical analyses.

Results: The prevalence of clinical infection was 5% (8/165). Women who developed clinical infection had a significantly lower median gestational age at admission, a lower shorter median cervical length, and a higher median WBC count as compared to those who did not develop clinical infection. Logistic regression analysis was performed and a final model was chosen, which included maternal blood WBC, cervical length, and gestational age as the best predictors of clinical infection. A risk score was calculated containing these 3 variables for each patient. The model was shown to have an adequate goodness of fit ($P=0.202$), and the area under the ROC curve was 0.822, indicating reasonably good discrimination.

Conclusion: In women admitted to hospital for preterm labor with intact membranes, the risk for the subsequent maternal and/or neonatal clinical infection can be predicted non-invasively with a risk score based on cervical length at admission, maternal blood WBC, and gestational age.

Key Words: Preterm labor, Cervical length, White blood cell, Gestational age, Clinical infection

조산은 전 임신의 9~12%에서 발생하고 신생아 이환 및

사망률 증가와 밀접한 관계가 있다.^{1,2} 조산은 다양한 원인에 의하여 발생하지만 조산의 약 50%에서 자궁 내 감염이 그 원인으로 알려져 있으며³ 이 때 임상적 용모양막염 혹은 선천성 패혈증(early onset neonatal sepsis)이 동반되는 경우 신생아 예후는 더욱 불량한 것으로 알려져 있다.³⁻⁶ 따라서 조산 위험이 있는 임신부에서, 특히 예방적 항생제

접 수 일 : 2010. 8. 20.
채 택 일 : 2010. 10. 12.
교신저자 : 박교훈
E-mail : pkh0419@snuh.org

* 본 연구는 2008년도 분당서울대병원 일반 연구지원(02-2008-010)으로 이루어진 것임.

를 일반적으로 사용하지 않는 양막파수 없는 조기진통 임신부, 이러한 임상적 용모양막염 또는 선천성 패혈증을 산전에 미리 진단하는 것은 매우 중요하다.

현재까지 임신부 입원 시 임상적 용모양막염 혹은 선천성 패혈증을 산전에 예측할 수 있는 방법은 양수천자를 통한 양수 배양검사, 백혈구 수 혹은 염증성 싸이토카인(cytokines)을 측정하는 것이었다.^{7,8} 그러나 이러한 양수천자는 침습적이고 양막파수 또는 임박한 조기분만 같은 합병증이 발생할 수 있어 일상적으로 시행하기 어려운 제한점이 있다.⁹ 이와 달리 조기진통 임신부 대상의 최근 연구에서 비침습적 검사법인 경질 초음파에 의한 자궁경부길이 측정은 양성 양수배양 혹은 양수 내 염증(intra-amniotic inflammation) 예측에 매우 유용한 검사이며,^{10,11} 전신 감염 상태를 잘 반영하는 것으로 알려진 혈액 백혈구 수는 임상적 혹은 조직학적 용모양막염과 매우 밀접한 관련성이 있음이 보고되어 있다.¹² 또한 조기진통 임신부에서 입원 시 임신 주수는 양성 양수배양 혹은 양수 내 염증 빈도와 역비례한다는 것이 잘 알려져 있다.¹³⁻¹⁵

따라서 양수 내 감염 혹은 양수 내 염증이 존재하는 임신부에서 임상적 용모양막염이나 선천성 패혈증 발생 빈도가 높다는 것을 고려 한다면 경질 초음파에 의한 자궁경부길이, 혈액 백혈구 수, 임신주수와 같은 비침습적 지표 역시 임상적 용모양막염 혹은 선천성 패혈증 예측에 유용한 지표가 될 수 있을 것이다. 산전에 비침습적 방법으로 항생제 사용이 필요한 임신부를 미리 선별하여 치료를 시작하여 임신 예후를 향상시킬 수 있기 때문에 이러한 관련성을 확인하는 것은 매우 중요하다. 최근 Kayem 등¹⁶이 자궁경부길이와 깔때기 모양(funneling), 임신주수, C-반응성단백질, 혈액 백혈구 수를 기반으로 한 임상적 감염의 예측 모형이 이를 예측하는 데 유용성이 있다는 것을 보고하였지만 인종 및 환경 요인의 차이를 가진 우리나라 임신부에 게 적용하는 데는 제한이 있어 우리나라 임신부 대상의 연구가 필요한 실정이다. 본 연구의 목적은 양막파수 없이 조기진통으로 입원한 임신부에서 비침습적 임상지표를 이용하여 입원 후 발생한 임신부 또는 신생아의 임상적 감염의 가능성을 예측할 수 있는 모형을 만드는 것이다.

연구 대상 및 방법

2004년 6월부터 2010년 2월 사이에 양막파수 없는 조기진통(임신 20.0~35.0주)을 주소로 분당서울대학교병원 산부인과에 입원한 165명의 임신부와 이때 분만된 신생아를 대상으로 후향적 코호트연구(retrospective cohort study)를 시행하였다. 본 연구 대상의 조건은 1) 단태 임신의 생아를 임신하였고, 2) 입원 시 임신부 혈액에서 백혈구 수와 자궁경부길이 측정되었고, 3) 수치검사에서 자궁경부 개대 3 cm 이하로 측정되었고, 4) 출생 후 신생아에서 선천성 패혈증 진단을 위한 검사가 시행된 경우 등으로 하였다. 조기진통 임신부에서 입원 시 수액을 투여 후 자궁수축이 지속될 경우 자궁수축억제제(리토드린[ritodrine] 혹은 마그네슘황산염[MgSO₄])를 정맥 투여하였고 임신 24~34주 임신부인 경우 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 혈액 검사 이후 투여하였다. 조기진통은 임신 37주 이전에 매 10분에 2번 이상 규칙적인 자궁수축이 존재하는 경우로 정의하였다. 임상적 감염(clinical infection)은 임신부에서 분만 시 임상적 용모양막염이 발생하거나 혹은 신생아에서 선천성 패혈증이 발생한 경우로 정의하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 생명윤리심의위원회의 승인을 거친 후 수행되었다.

입원 후 내진과 경질 초음파로 자궁경부길이를 측정하였으며, 초음파 기기는 6.0 MHz 탐촉자(probe)를 갖춘 Accuvix XQ (Medison, Seoul, Korea)를 이용하였다. 환자는 방광을 비운 후 후배 앙와위(dorsal lithotomy position)를 취하게 하였다. 탐촉자를 질의 앞천장(anterior fornix)에 부드럽게 넣어 자궁 경관 내구부터 외구까지 전장에 걸친 시상면을 얻은 후 영상이 흐릿해질 때까지 탐촉자를 뒤로 뺐다가 다시 서서히 힘을 가해 명확한 영상이 다시 보이는 지점까지 탐촉자를 집어넣는 방법으로 시행하였다. 영상을 화면의 75% 이상을 차지하도록 확대시키고 자궁 경부 내구부터 외구까지 가장 긴 길이를 일직선으로 측정하였다. 세 번을 측정하여 가장 짧은 길이를 채택하였다.¹⁷ 입원 시 임신부 혈액 백혈구 수는 혈액을 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 용기에 담아 검사실로 보내 hemocytometer chamber (XE-2100; Sysmex, Tokyo, Japan)에서 측정하였다.

임상적 용모양막염은 Gibbs 등¹⁸이 제시한 기준에 따라

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population according to the clinical infection

Characteristics	Clinical infection		P-value
	Absent (n=157)	Present (n=8)	
Maternal age (yr)	31.8±4.2	30.6±2.8	0.367
Nulliparity	62 (97/157)	50 (4/8)	0.712
Previous spontaneous preterm birth (<37 wk)	6 (9/157)	0 (0/8)	1.000
Gestational age at admission (wk)	30.1±3.8	27.5±3.4	0.030
Gestational age at delivery (wk)	35.1±4.23	27.7±3.6	<0.001
Cervical length by ultrasound (mm)	26.0±12.0	17.0±9.5	0.035
WBC count (cell/mm ³)	11,312±3,325	15,041±3,645	0.005
Birth weight (kg)	2.55±0.86	0.88±0.26	<0.001

Values are given as mean±standard deviation or % (n).
WBC: white blood cell.

임신부 체온이 37.8℃ 이상이면서 자궁압통, 악취 나는 질 분비물, 백혈구 증가증($>15,000/\text{mm}^3$), 임신부 빈맥(>100 회/분), 태아 빈맥(160회/분) 중 2가지 이상 존재하는 경우 진단하였다. 증명된 선천성 패혈증은 생후 3일 이내에 시행한 신생아 말초혈액이나 뇌척수액의 배양검사에서 미생물이 분리되는 경우로, 임상적 선천성 패혈증(suspected congenital sepsis)은 말초혈액의 배양검사는 음성이지만 Rodwell 등이 제시한 기준 중 다음의 2개 이상의 소견을 만족하는 경우 진단하였다: 1) 절대 호중구수(absolute neutrophil count) $<7,500/\text{mm}^3$ 혹은 $>14,500/\text{mm}^3$, 2) 간상호중구수(absolute band count) $>1,500/\text{mm}^3$, 3) I:T (전체 호중구에 대한 간상호중구[band neutrophil]의 비) ≥ 0.16 , 4) 혈소판 $\leq 150,000/\text{mm}^3$, 5) 뇌척수액의 비정상 검사 결과.¹⁹

두 군 사이의 비교는 정규분포를 가정할 수 없는 연속형 변수는 비모수적 검정법인 Mann-Whitney U test를 사용하였고, 비율의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였다. Receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 임상적 감염을 예측함에 있어 자궁경부길이, 임신부 혈액 백혈구 수, 임신주수 각각의 민감도와 위양성률 사이의 관련성을 평가하여 임상적 감염 진단에 가장 유용한 비침습적 지표의 값(기준값, cutoff value)을 각각 결정하였다. 임상적 감염을 예측하기 위한 비침습적 모형을 개발하기 위하여 단변량 분석을 통해 임상적 감염과 유의한 연관성 혹은 경향($P<0.20$)을 보이는 비침습적 임상지표를 ROC

곡선에서 구해진 기준값을 기준으로 이분화하여 단계별 후진 논리회귀분석(stepwise backward logistic regression analysis)에 넣어 분석하였다. 이때 최종 모형에 포함된 변수는 임상적 감염과 P 값 <0.10 에서 독립적 관련성을 가진 변수가 선택되었다. 논리회귀모형의 통계적합도(goodness-of-fit)를 평가하기 위해 Hosmer와 Lemeshow검정을 시행하였다. 최종 논리회귀모형에 포함된 변수와 상수값(constant) 그리고 베타계수(beta-coefficients)를 이용하여 각 임신부의 임상적 감염의 확률을 계산하였다. 모형의 예측력은 ROC곡선의 area under curve (AUC) 값으로 측정하였다. 통계프로그램은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 양측검정을 통해 P -value가 0.05미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

본 연구 대상의 조건에 맞는 양막파수가 없는 조기진통 임신부는 165명이었으며 그 중 1.8% (3/165)에서 임상적 용모양막염이 발견되었고 선천성 패혈증은 3.6% (6/165)에서 진단되었다. 임상적 용모양막염과 선천성 패혈증이 함께 진단된 경우는 1명이었고 따라서 임상적 감염은 전체 임신부의 5% (8/165)에서 진단되었다. 선천성 패혈증으로 진단된 6명의 신생아 모두 음성 배양검사 결과를 나타내었다.

Table 1은 임상적 감염 존재 유무에 따른 인구통계학적

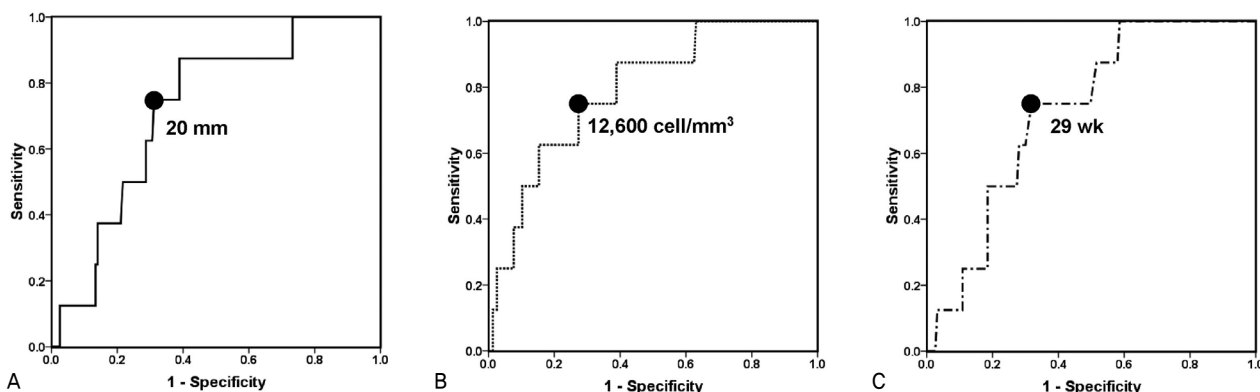


Fig. 1. Receiver-operator characteristic curves for cervical length (A), white blood cell (B), gestational age (C) in predicting the occurrence of clinical infection. Numbers next to solid dots represent each cutoff value (cervical length: area under the curve 0.721; standard error [SE] 0.068; $P=0.030$, white blood cell: area under the curve 0.793; SE 0.073; $P=0.005$, gestational age: area under the curve 0.721; SE 0.076; $P=0.035$).

임상적 특성을 나타낸 표이다. 임상적 감염이 존재한 군은 존재하지 않는 군보다 입원과 분만 시 임신주수가 모두 유의하게 낮았고 입원 시 자궁경부길이도 유의하게 짧았으나 백혈구 수는 유의하게 높았다. 그러나 임신부 나이, 분만력, 이전 조산의 기왕력은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

임상적 감염 예측에 있어 자궁경부길이, 임신부 혈액 백혈구 수, 임신주수 각각의 적절한 기준값을 정하기 위하여 ROC 곡선 분석을 시행하였다. 세 가지 독립변수의 ROC 곡선 모두 45° 선 위에 있었으며 이것은 이러한 독립변수들과 임상적 감염 사이에 유의한 연관성이 있음을 의미한다(Fig. 1, 자궁경부길이: AUC 0.721; SE 0.068; $P=0.030$, 백혈구 수: AUC 0.793; standard error [SE] 0.073; $P=0.005$, 임신주수: AUC 0.721; SE 0.076; $P=0.035$). 임상적 감염을 예측하는 데 있어 자궁경부길이는 20 mm, 백혈구 수는 12,600/mm³, 입원 시 임신주수는 29.0주로 정하는 것이 민감도와 특이도 모두를 증가시킬 수 있는 적절한 기준값으로 생각되며 자궁경부길이 20 mm는 민감도 75%, 특이도 69%, 백혈구 수 12,600/mm³는 민감도 75%, 특이도 73%, 임신주수 29.0주는 민감도 75%, 특이도 65%를 각각 나타내었다.

임상적 감염 예측을 위한 최종 비침습적 지표를 결정하기 위하여 단계별 후진 논리회귀분석을 이용한 다변량 분석을 시행하였다. 자궁경부길이, 백혈구 수, 임신주수 세 가지 변수가 임상적 감염 예측을 위한 비침습적 모형에 포함된 최종 지표로 확인되었다(Table 2). 조기진통 임신부에

서 상수값과 각 예측인자에 베타계수를 곱하여 임상적 감염에 대한 확률을 각각 계산하였다. 임상적 감염을 예측하는 식은 $Y = \log_e(Z) = -5.694 + 1.680 \times [\text{cervical length (mm)} > 20 = 0, \leq 20 = 1] + 1.767 \times [\text{WBC count (cells/mm}^3\text{)} < 12,600 = 0, \geq 12,600 = 1] + 1.619 \times [\text{gestational age (weeks)} > 29 = 0, \leq 29 = 1]$ 이었다. 또한 이 모형의 통계적 적합도를 검증하기 위해 시행한 Hosmer와 Lemeshow 검정에서 적합도가 매우 적절하다는 것을 나타내었다($P=0.202$).

Table 3은 임상적 감염 예측 모형의 식을 임상에서 좀더 용이하게 적용시키기 위해 제시한 표다. 예를 들어 임신 30주 임신부가 입원 시 측정된 자궁경부길이가 18 mm이고 혈액 백혈구 수가 13,500/mm³일 경우 임상적 감염이 발생할 확률은 9.6%임을 알 수 있다.

Fig. 2는 임상적 감염 예측을 위한 비침습적 모형의 예측력 ROC곡선을 나타낸 표이다. AUC값은 0.822 (95% confidence interval [CI] 0.755~0.877)이었고 이러한 결과는 본 연구의 비침습적 모형이 임상적 감염 예측에 매우 유용하다는 것을 보여준다.

고 찰

본 연구에서는 양막파수 없이 조기진통으로 입원한 임신부에서 임신부 또는 신생아의 임상적 감염의 위험은 자궁경부길이, 혈액 백혈구 수, 임신주수와 같은 임상지표를 기반으로 한 모형을 이용하면 비침습적으로 예측할 수 있다

Table 2. Regression coefficients, odds ratios, and 95% confidence intervals of the final model to predict the probability of clinical infection

Predictors	Beta-coefficient	SE	Odds ratio	95% CI	P-value
Short cervix (≤ 20 mm)	1.680	0.867	5.366	0.981~29.340	0.053
Elevated WBC count ($\geq 12,600$ cell/mm ³)	1.767	0.864	5.853	1.077~31.810	0.041
Lower GA at admission (≤ 29 wk)	1.619	0.867	5.048	0.922~27.629	0.062
Constant	-5.694	1.133	0.003		0.000

Formula to predict clinical infection: $Y = \log_e(Z) = -5.694 + 1.680 \times [\text{cervical length (mm)} > 20 = 0, \leq 20 = 1] + 1.767 \times [\text{WBC count (cells/mm}^3) < 12,600 = 0, \geq 12,600 = 1] + 1.619 \times [\text{gestational age (weeks)} > 29 = 0, \leq 29 = 1]$.

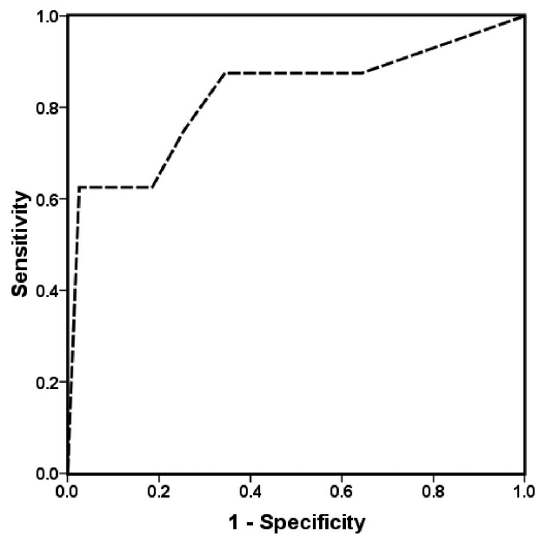
$Z = e^Y$, risk (%) = $(Z / (1 + Z)) \times 100$

SE: standard error, CI: confidence interval, WBC: white blood cell, GA: gestational age.

Table 3. Probability of clinical infection based on the dichotomization of non-invasive clinical parameters

Lower GA at admission (≤ 29 wk)	Short cervix (≤ 20 mm)	Elevated WBC count ($\geq 12,600$ cell/mm ³)	Probability (%)
●	●	●	34.8
-	●	●	9.6
●	-	●	9.0
●	●	-	8.4
-	-	●	1.9
-	●	-	1.8
●	-	-	1.7
-	-	-	0.3

GA: gestational age, WBC: white blood cell, ●: positive finding.

**Fig. 2.** Receiver operator characteristic curve for multivariate prediction model of clinical infection (area under curve 0.822, standard error 0.096, $P < 0.002$).

는 것을 보여 주었다. 이러한 연구 결과는 Kayem 등¹⁶의 연구 결과와 일치하며, 본 모형을 이용하면 임상적 감염의 위험이 높아 입원 시 항생제 사용이 필요한 임신부를 선별 하는데 매우 유용하게 이용될 것으로 기대된다.

임상적 감염 예측을 위한 본 연구의 특이점은 임상적 감염 예측의 비침습적 임상지표들의 조합을 통하여 접근하였다는 점이다. 즉 비침습적 임상지표들을 조합시킴으로써 각각의 단일 변수가 가질 수 있는 예측력보다 더 높은 예측력을 가진 모델을 확립할 수 있었다. 본 연구에서 임상적 감염 예측을 위한 ROC곡선 분석에 의하면 자궁경부길이, 백혈구 수, 임신주수 각각의 AUC값은 0.721~0.793이었지만 이들 임상지표들의 조합을 통한 모형의 AUC값은 0.822로 증가되어 진단적 성과(diagnostic performance)를 향상시킬 수 있었다. 임상적, 생화학적, 초음파 지표와 같은 비침습적 지표들의 조합을 통한 예측 모델이 임상적 감염을 비

침습적으로 예측하는 데 매우 유용하다는 본 연구 결과는 다른 예측 모델에서도 유용하게 적용될 수 있을 것으로 생각된다.

단축 자궁경부길이(short cervix)가 임상적 감염과 유의한 관련성이 있다는 본 연구 결과는 Kayem 등¹⁶의 연구 결과와 일치한다. 또 다른 한편으로 Iams 등²⁰은 조기진통 없는 무증상 임신부에서 임신중기 단축 자궁경부길이 임상의 용모양막염과 신생아 선천성 패혈증 발생과 유의한 관련성이 있음을 보고하였다. 조기진통의 증상 혹은 무증상 임신부에서 단축 자궁경부길이-양수내 감염/염증-임상적 감염 사이의 유의한 관련성을 보고한 이전의 여러 연구를 고려할 때 본 연구 결과는 예측 가능하다고 볼 수 있다.^{10,11,16} 그러면 단축 자궁경부길이를 가진 임신부에서 임상적 감염의 빈도가 높아지는 이유는 무엇일까. 조기진통 임신부에서 자궁 내 감염-자궁수축 억제제 실패-임상적 용모양막염/선천성 패혈증과의 관련성은 이미 잘 알려져 있다. 따라서 임상적 감염이 발생한 환자들은 강력한 자궁수축과 자궁수축 억제제 실패 등으로 인하여 더 짧은 자궁경부길이를 가졌을 가능성이 높다. 또 다른 가능한 설명으로 단축 자궁경부길이 자체로 인하여 이차적으로 자궁 내 감염 발생 위험이 높아지고 이로 인한 임상적 감염의 위험이 증가되었을 수 있다.^{21,22} 이러한 추론은 분만진통 없는 자궁경부무력증 임신부에서 양수 내 감염 및 염증 발생 빈도가 각각 50%, 80%라고 보고한 이전의 다른 연구에서도 뒷받침된다.²³

본 연구에서는 조기진통이 발생한 임신부에서 임신주수가 낮으면 낮을수록 임상적 감염 발생 빈도가 증가한다는 것을 보여주었다. 이와 비슷하게 조기진통이 발생한 임신주수와 자궁 내 감염/염증에 관한 이전의 많은 연구에서 두 변수 사이에 역비례 관계가 존재한다는 것은 이미 잘 알려져 있다.^{13,15} 그러나 조기진통이 일찍 발생한 임신부에서 임상적 감염 혹은 자궁 내 감염/염증의 빈도가 증가하는 지에 관한 정확한 기전은 현재까지 확인되지 못하였지만 임상적으로 중요한 점은 뇌성마비, 기관지폐형성이상(bronchopulmonary dysplasia)과 같은 불량한 신생아 예후에 가장 큰 영향을 주는 인자는 분만 시 임신주수라는 점이다.²⁴ 따라서 이러한 정보는 조기진통 임신부 및 보호자 상담에 고려하여야 한다.

양막파수 없는 조기진통 임신부에서 혈액 백혈구 수 증

가는 임상적 용모양막염 혹은 조직학적 용모양막염 발생과 유의한 관련성이 있다는 것은 이미 보고되어 있다.¹² 이러한 연구 결과는 입원 시 혈액 백혈구 수는 임상적 감염 발생 예측에 매우 유용하다는 본 연구와 Kayem 등¹⁶의 결과에 의하여 지지된다. 다른 한편으로 본 연구에서 임상적 감염 빈도 및 이를 예측하기 위한 혈액 백혈구 수의 적절한 기준값은 각각 5%와 12,600/mm³를 나타내었고 이러한 결과는 Kayem 등¹⁶의 연구와 일치한다. 임상적 용모양막염 혹은 조직학적 용모양막염 발생 시 혈액 백혈구 수 증가의 발생 기전은 자궁 내 감염 초기에 용모-탈락막에 발생한 부분적 염증성 병변에서 분비된 사이토카인이 임신부 혈액 순환에 들어가 발열 및 백혈구 수 증가를 유발시킬 것으로 생각되고 있다.²⁵

이전의 여러 연구에서 조기진통 임신부에서 항생제 치료가 임신 기간 연장 및 신생아 예후를 향상시킨다는 증거는 보고되지 않고 있다.^{26,27} 중요한 점은 최근 메타분석에서도 만삭 전 양막파열 임신부와 달리 조기진통 임신부에서 항생제 치료는 선천성 패혈증 및 임신기간 연장에 효과가 확 인되지 못하였다는 점이다.²⁸ 이러한 결과를 나타낸 이유는 조기진통의 경우 이의 원인이 자궁 내 감염/염증에 의한 조기진통 임신부만을 대상으로 한 연구가 시행되지 못하였 기 때문으로 생각되고 있다. 즉 조기진통의 원인은 감염을 포함한 자궁 팽창, 자궁경부 질환, 자궁-태반 관류 부전 등으로 다양하기 때문에 잠재적인 염증성 진행과정과 관련된 소그룹(subgroup)의 조기진통 임신부만을 대상으로 항생제 효과에 관한 연구가 시행되어야 한다. 따라서 임상적 감염 발생 위험을 예측할 수 있는 본 연구 모형은 항생제 사용이 필요한 고위험군을 선별하여 항생제 치료가 임신 및 신생아 예후 향상에 도움이 되는지 확인하는 연구에도 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 첫째, 연구 설계가 후향적이고 둘째, 연구 대상수가 상대적으로 적어서 임상적 감염이 발생한 예가 8명으로 적었다는 점이다. 그러나 본 연구와 관련된 독립변수 혹은 종속변수, 즉 자궁경부길이, 혈액 백혈구 수, 임신주수, 임상적 감염 등의 변수는 이미 정해진 프로토콜에 따라서 조사되어 엑셀 데이터베이스에 저장된 자료로 정확하고, 연구 대상수가 많은 Kayem 등¹⁶의 연구 결과와 일치한다는 점에서 여전히 유효하다. 본 연구의 장점은 다음과 같다. 첫째, 조기진통 임신부들의 처치가 이미 정해

진 프로토콜에 따라서 일률적으로 시행되었다. 둘째, 임상적 감염 예측의 비침습적 모형이 임상에서 실제로 적용하기 쉬운 방식으로 정형화 하였다. 즉 입원 시 임신주수, 자궁경부길이, 혈액 백혈구 수를 표에 대입하면 임상적 감염 발생 확률이 즉시 계산된다는 점이다.

본 연구에서는 조기진통으로 입원한 임신부에서 입원 시 자궁경부길이, 혈액 백혈구 수, 임신주수 세 가지 임상지표를 이용하여 임신부 각각의 임상적 감염 발생 위험을 예측

할 수 있는 비침습적 모형을 확립하였다. 조기진통 임신부에서 본 모형을 이용하면 임상적 감염의 위험이 높은 임신부를 조기에 발견하여 입원 초기부터 항생제를 사용함으로써 임상적 용모양막염이나 선천성 패혈증을 예방할 수 있는 기회를 제공할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 본 모형에서 임상적 감염 발생 고위험 임신부에서 항생제 투여가 실제 임상적 감염을 줄일 수 있는지에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15(Suppl 2): 7-16.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107.
- Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 955-61.
- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-5.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 182: 675-81.
- Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 960-70.
- Park KH, Yoon BH, Kim M, Kim GJ, Kim T, Lee HK, et al. A comparative study of the diagnostic value of amniotic fluid interleukin-6 and culture in the antenatal diagnosis of intrauterine infection and prediction of perinatal morbidity in patients with preterm premature rupture of membranes. *Korean J Obstet Gynecol* 2000; 43: 10.
- Zalud I, Janas S. Risks of third-trimester amniocentesis. *J Reprod Med* 2008; 53: 45-8.
- Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 678-89.
- Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 768-74.
- 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; 87: 231-7.
- Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130-6.
- Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre A, Ribes A, et al. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 441-7.
- Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 351-7.
- Kayem G, Maillard F, Schmitz T, Jarreau PH, Cabrol D, Breart G, et al. Prediction of clinical infection in women with preterm labour with intact membranes: a score based on ultrasonographic, clinical and biological markers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 36-40.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-72.
- 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.
- Smulian JC, Bhandari V, Campbell WA, Rodis JF, Vintzileos AM. Value of umbilical artery and vein levels of interleukin-6 and soluble intracellular adhesion molecule-1 as predictors of neonatal hematologic indices and suspected early sepsis. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 254-9.
- Iams JD. The Preterm Prediction Study: cervical length and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: S6.
- Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1086-91.
- Hein M, Valore EV, Helmig RB, Uldbjerg N, Ganz T. Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 137-44.
- Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 633.e1-8.
- Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 2): 1668S-73S.

26. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357: 989-94.
27. Ovalle A, Romero R, Gomez R, Martinez MA, Nien JK, Ferrand P, et al. Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? J Matern Fetal Neonatal Med 2006; 19: 453-64.
28. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 620.e1-8.

= 국문초록 =

목적: 본 연구의 목적은 양막파수 없이 조기진통으로 입원한 임신부에서 비침습적 임상지표를 이용하여 입원 후 발생한 임신부 또는 신생아의 임상적 감염의 가능성을 예측할 수 있는 모형을 만들고자 하였다.

연구 방법: 양막파수 없는 조기진통(임신 20.0~35.0주) 임신부 165명에서 경질초음파로 자궁경부길이를 측정하였고 임신부 혈액에서 백혈구 수를 측정하였다. 임상적 감염은 임신부에서 분만 시 임상적 용모양막염이 발생하거나 혹은 신생아에서 선천성 패혈증이 발생한 경우로 정의하였다. 통계분석은 receiver operating characteristic (ROC) 곡선과 논리회귀분석을 사용하였다.

결과: 임상적 감염의 빈도는 5% (8/165)였다. 임상적 감염이 존재한 군은 존재하지 않는 군보다 입원 시 임신주수가 유의하게 낮았고, 자궁경부길어도 유의하게 짧았으나 백혈구 수는 유의하게 높았다. 논리회귀분석을 시행하여 최종 모형이 만들어졌으며 이때 혈액 백혈구 수, 자궁경부길이, 임신주수가 가장 중요한 예측인자로 선택되었다. 이 모형은 Hosmer와 Lemeshow 검정에서 적절한 통계적합도를 보여주었으며($P=0.202$), ROC 곡선에서 area under curve값은 0.822로 측정되어 유용한 예측력을 보여주었다.

결론: 양막파수 없이 조기진통으로 입원한 임신부에서 자궁경부길이, 혈액 백혈구 수, 임신주수의 임상지표를 기반으로 한 모형을 이용하면 비침습적으로 임신부 또는 신생아의 임상적 감염을 예측할 수 있다.

중심단어: 조기진통, 자궁경부길이, 백혈구 수, 임신주수, 임상적 감염
