



Associations between Maternal sFlt-1/PlGF Ratio and Perinatal and Neonatal Outcomes in Newborns Born to Mothers with Preeclampsia

Hyo Ju Yang, MD¹, Soo Yeon Lim, MD², Hyun Soo Kim, MD³, Chang Won Choi, MD, PhD^{1,4}, and Young Hwa Jung, MD, PhD^{1,4}

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

²Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

⁴Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: The ratio of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) to placental growth factor (PlGF) is considered a predictive marker of preeclampsia. However, the relationship between the sFlt-1/PlGF ratio and perinatal and neonatal outcomes remains unknown. This study aimed to determine the associations of the sFlt-1/PlGF ratio with perinatal and neonatal outcomes in newborns born to mothers with preeclampsia.

Methods: This retrospective cohort study reviewed singleton neonates born to mothers with preeclampsia who underwent testing for the sFlt-1/PlGF ratio. We investigated the relationship between maternal sFlt-1/PlGF ratios and gestational age (GA), birth weight (Bwt), Bwt z-score, morbidities, and mortality of neonates born to mothers tested for the sFlt-1/PlGF ratio. Maternal sFlt-1/PlGF ratios examined within 30 days before delivery were used for analysis. Neonatal morbidities and mortality were investigated only in preterm infants born earlier than 32 weeks GA.

Results: A total of 225 neonates were included, of which 163 (72.4%) were preterm infants. GA ($R=-0.577$, $P<0.001$), Bwt ($R=-0.713$, $P<0.001$), and Bwt z-score ($R=-0.608$, $P<0.001$) exhibited significant negative correlations with the sFlt-1/PlGF ratios. Among the 50 preterm infants born earlier than 32 weeks GA, neonatal morbidities were not significantly associated with the sFlt-1/PlGF ratio after adjusting for GA and Bwt.

Conclusion: In mothers with preeclampsia, a higher sFlt-1/PlGF ratio was associated with the delivery of newborns with lower GA and lower Bwt. However, this ratio was not associated with increased morbidity or mortality in premature infants born earlier than 32 weeks GA.

Key Words: sFlt-1/PlGF ratio; Pre-eclampsia; Premature; Infant; Morbidity

Received: 22 April 2023

Revised: 18 May 2023

Accepted: 19 May 2023

Correspondence to: Young Hwa Jung, MD, PhD

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7291

Fax: +82-31-787-4054

E-mail: jyhtlcn@gmail.com

Copyright(c) 2023 By Korean Society of Neonatology

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

전자간증은 전 세계 임신의 2%-8%에 해당하는 심각한 임신 합병증으로, 임신 20주 이후의 고혈압과 단백뇨가 특징이다¹⁾. 전자간증의 병인은 완전히 이해되지는 않았지만, 태반 발달 이상과 혈관 내피 기능 장애가 관련되어 있다고 여겨지고 있다²⁾. 전자간증은 자궁 내 태아 성장 제한, 조산 및 신생아 사망률 증가 등의 나쁜 예후와 관련성이 있다고 잘 알려져 있으며¹⁾, 이러한 이유로 전자간증이 발생할 위험성이 높은 산모를 조기에 예측하기 위해 바이오마커를 개발하기 위한 연구들이 진행되어 왔다.

Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 태반성장인자(placental growth factor, PlGF)와 결합하여 이들의 농도를 감소시킴으로써 기관이나 태반의 혈관 생성 및 성장을 감소시킨다^{3,4)}. 일반적으로 정상 임신부에서 sFlt-1 혈액 농도는 임신 초기와 중기에는 일정하다가 중기 이후부터 분만할 때까지 서서히 증가하며, PlGF 농도는 임신 중기까지 증가하다 임신 말기에 감소한다^{3,5,6)}. 그러나 전자간증을 가진 산모의 경우 정상 산모보다 임신 초기부터 sFlt-1 농도가 높고 PlGF 농도는 낮아져 있다고 확인되었다^{3,6)}. 이를 바탕으로 sFlt-1/PlGF 비를 이용하여 전자간증의 임상 증상이 발현되기 전이라도 추후 전자간증으로 진행할 산모를 선별할 수 있도록 전자간증 진단 예측에 이용하고자 하는 연구가 진행되었다⁷⁻¹⁰⁾. 나아가 현재는 전자간증으로 진단된 산모 및 태아 합병증을 예측하고자 하는 연구들이 진행되고 있는데, sFlt-1/PlGF 비가 산모에서 전자간증의 진단을 위한 예측 마커일 뿐만 아니라, 태아 성장 제한과 관련이 있으며, 조산 및 출생 시 낮은 아프가 점수와 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{9,10)}.

이에 저자들은 본 연구를 통해 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 주산기 합병증뿐만 아니라 신생아의 질환 및 사망과의 관련성을 분석해 보고자 하였으며, 산모의 sFlt-1/PlGF 비를 주산기 합병증 중에서 신생아 사망 및 합병증과 가장 관련이 있는 조산 여부를 예측하는 것에 사용하는 것이 적합한지 확인해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2018년 1월부터 2021년 12월까지 분당서울대학교병원에서 전자간증으로 진단된 산모에게서 태어난 단일아 중에서 산모가 산전 sFlt-1/PlGF 비 검사를 시행 받은 경우를 대상으로 하였다. 주요 선천성 기형이나 염색체 이상이 있었던 환자와 입원 중 타 병원으로 전원된 환자들은 제외하였다.

총 230명의 대상자 중에서 제외 기준을 만족한 5명을 제외하고 총 225명의 신생아들을 연구 대상으로 하였으며 이 중에서 만삭아가 62명, 조산아가 163명이었다. 신생아 이환율과 사망률은 조산아들 중에서 재태주수 32주 이전에 태어난 50명을 대상으로만 분석하였다(Figure 1).

2. 방법

연구 대상자 및 그들의 산모의 의무 기록을 후향적으로 수집하여 분석하였다. 전자간증으로 진단받은 산모의 sFlt-1/PlGF 비 수치 및 검사 시기, 분만 당시의 재태 연령, 신생아의 출생 체중 및 출생 체중의 z-score를 조사하였다.

전체 대상자 225명에서 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 재태주수, 출생 체중, 출생 체중의 z-score와의 상관관계를 확인하였다. 32주 미만의 조산아, 32주 이상 37주 미만의 조산아 및 37주 이상의 만삭아로 재태주수에 따라 그룹을 나누어 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 평균값이 유의미한 차이를 가지는지 확인하였다. 주산기 및 출생 초기 합병증에 대한 분석으로 아프가 점수를 조사하여 아프가 점수와 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 평균값이 유의미한 차이를 가지는지 확인하였다. 신생아기의 주요 질병 이환율이 높은 32주 미만의 조산아들만을 대상으로 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 이환율 및 사망률과의 관련성을 분석하였다. 분석에 포함된 대상 질환으로 신생아호흡곤란증후군, 패혈증, 중등도(moderate) 이상의 기관지폐이형성증, 중등도2등급 이상의 뇌실내출혈, 뇌실주위백질연화증, 치료가 필요했던 미숙아 망막증, 2기 이상의 괴사성 장염, 사망 여부를 조사하였다. 또한 전자간증과 관련될 수 있는 치료가 필요했던 태변막힘증(meconium obstruction of prematurity), 생후 일주일 이내 혈소판 감소증 여

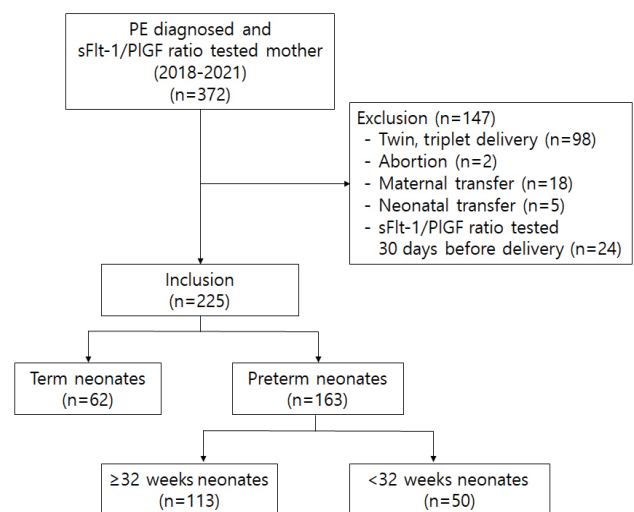


Figure 1. Flow diagram of study population. Abbreviations: PE, preeclampsia; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor.

부도 함께 조사하였다.

산모의 전자간증은 재태 연령 20주 이후에 수축기 혈압 140 mm Hg 이상, 이완기 혈압 90 mm Hg 이상이면서 24시간 소변 내 단백이 300 mg 이상 이거나 단백 대 크레아티닌 비율(protein/creatinine ratio)이 0.3 이상인 경우로 정의하였다¹¹⁾. 산모의 sFlt-1/PlGF 비는 분만 전 30일 이내에 검사한 값 중 분만에서 가장 가까운 날에 시행한 결과값을 분석에 이용하였다.

신생아호흡곤란증후군은 가슴 X-선 사진에서 미만성 폐실질 음영 증가가 확인된 경우 중 흡입산소농도(fraction of inspired oxygen, FiO₂) 40% 이상의 산소 투여에도 불구하고 정상 산소포화도 유지를 위해 폐표면활성제 투여가 필요했던 경우로 정의하였다. 기관지폐 이형성증의 진단 및 중증도 판정은 2000년 미국 국립보건원에서 제시한 기준(National Institutes of Health consensus definition)을 사용하였으며, 출생 후 28일 이상 산소 치료를 시행하였고, 교정

연령 36주 이후에도 산소 공급 이상의 호흡 보조가 필요한 경우를 중등도 이상의 기관지폐이형성증으로 정의하였다. 뇌실내출혈의 중증도는 Papile의 기준에 따라 구분하였고¹²⁾, 괴사성장염의 병기는 수정된(modified) Bell의 기준에 따라 구분하였다¹³⁾. 패혈증은 혈액 배양 양성이며 5일 이상의 전신적 항생제 치료가 필요하였던 경우로 정의하였으며, 혈소판 감소증은 생후 일주일 이내의 혈소판 수가 한 번이라도 $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만이었던 경우로 정의하였다. 신생아 사망은 출생 직후부터 신생아중환자실 퇴원 전까지 기간 내에 사망한 경우로 정의하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS version 22.0 (IBM Co.)을 이용하여 분석하였다. 조사된 자료에서 연속 변수 간의 상관관계 분석은 Spearman's rank correlation을 이용하였고, 연속 변수의 그룹 간의 비교는 독립표본 *t*-검정(Student *t*-test)을 이용하여 평균값±표준편차로 나타내었다. 재태주수 32주 이전에 태어난 조산아에서 sFlt-1/PlGF 비에 따른 신생아 이환율 및 사망률의 차이를 알아보기 위한 분석에서는 재태주수와 출생 체중을 보정 변수로 이용하여 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 검정에서 *P*값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다. 37주 미만의 조산을 예측할 수 있는 지표로서 sFlt-1/PlGF 비의 유용성을 확인하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curve를 통해 area under the ROC (AUROC) 값을 확인하였다.

결과

1. 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 주산기 예후와의 관계

전체 연구 대상자의 기본 특성과 재태주수 32주 미만의 대상자에서의 기본 특성 및 질병 이환율에 대해 Table 1에 보여주었고 재태주수별 대상자 수와 sFlt-1/PlGF 비를 비교하여 Table 2에 보여주었다.

모든 대상자를 분석하였을 때 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 클수록

Table 1. Demographics, Clinical Conditions, and Morbidities of the Study Population

Variable	Value
Total	225
Gestational age (wk)	34.2±3.6
Birth weight (g)	2080.0±868.5
Apgar at 1 minute	7 (0-10)
Apgar at 5 minutes	9 (4-10)
Preterm birth	163 (72)
Small for gestational age	62 (28)
<32 Weeks preterm	50
Gestational age (wk)	28.6±2.3
Birth weight (g)	923.2±326.7
Apgar at 1 minute	5 (0-8)
Apgar at 5 minutes	7 (4-10)
Small for gestational age	21 (42)
Neonatal death	10 (20)
RDS	33 (66)
BPD	29 (70)
IVH (≥grade II)	5 (10)
PVL	3 (6)
ROP (treated)	2 (4)
NEC (≥stage II)	2 (4)
MOP (treated)	6 (12)
Sepsis	15 (30)
Thrombocytopenia	24 (48)

Values are expressed as mean±standard deviation, median (range), or number (%).

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis; MOP, meconium obstruction of prematurity.

Table 2. The Number of Subjects for Each Gestational Age Group and Maternal sFlt-1/PlGF Ratio

Gestational group	Number	sFlt-1/PlGF ratio
GA <32 weeks	50	534.4±666.7
32 weeks ≤ GA <37 weeks	113	149.3±159.7
≥GA 37 weeks	62	67.1±105.0
Overall	225	212.2±379.0

Values are expressed as mean±standard deviation.

Abbreviations: sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; GA, gestational age.

이른 재태주수에 분만을 하는 음의 상관관계를 보였다($R=-0.577$, $P<0.005$) (Figure 2). 또한 37주를 기준으로 조산아 군과 만삭아 군을 나누어 산모의 sFlt-1/PlGF 비 평균값을 비교하였을 때 조산아 군에서 산모의 sFlt-1/PlGF 비 값이 유의미하게 컸다($267.4 \pm$

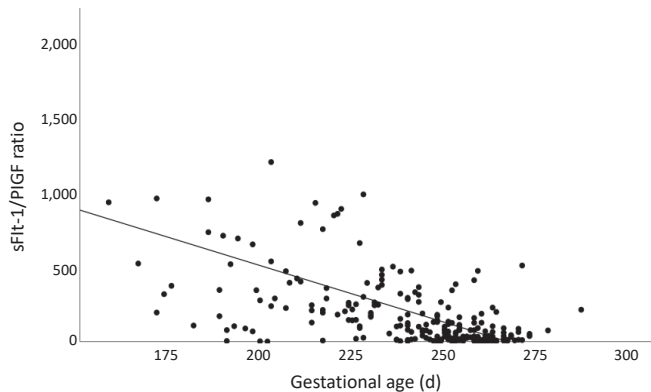


Figure 2. The correlation between maternal soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/placental growth factor (PlGF) ratio and gestational age. Scatter plot of Spearman's rank correlation coefficient shows a negative correlation between maternal sFlt-1/PlGF ratio and gestational age.

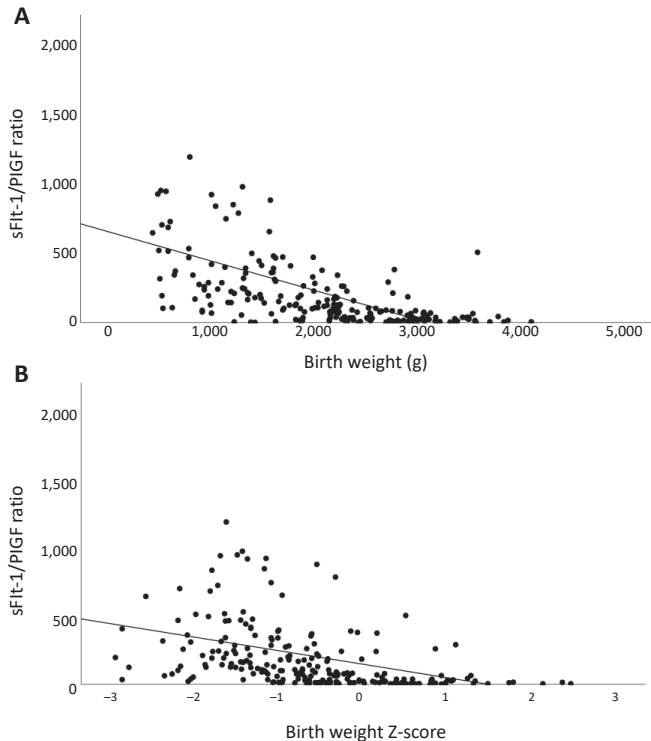


Figure 3. The correlation between maternal soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/placental growth factor (PlGF) ratio and (A) birth weight, (B) birth weight Z-score. Scatter plot of Spearman's rank correlation coefficient shows a negative correlation between maternal sFlt-1/PlGF ratio and (A) birth weight and (B) birth weight Z-score.

428.7 vs. 67.1 ± 105.4 , $P<0.005$). 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 클수록 신생아의 출생 체중 및 출생 체중 z-score가 작은 음의 상관관계를 보였다($R=-0.713$, $R=-0.608$, $P<0.005$) (Figure 3).

전체 연구 대상자에서, 신생아가 부당경량아인 경우 그렇지 않은 신생아에 비해 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 평균값이 유의미하게 높았다(343.7 ± 274.3 vs. 162.2 ± 402.1 , $P<0.005$). 이는 37주 이상의 만삭아만을 대상으로 하였을 때와(199.9 ± 143.2 vs. 41.6 ± 74.5 , $P=0.007$), 32주 이상 37주 미만의 조산아들을 대상으로 하였을 때도 같은 결과를 보였다(246.9 ± 191.5 vs. 112.3 ± 129.1 , $P<0.005$). 그러나 이러한 부당경량아와 부당경량아가 아닌 경우의 산모의 sFlt-1/PlGF 비 차이는 32주 미만의 조산아에서는 보이지 않았다(555.0 ± 305.9 vs. 519.5 ± 842.8 , $P=0.855$) (Table 3).

출생 초기 합병증으로 아파가 점수와 산모의 sFlt-1/PlGF 비와의 관련성에 대해 확인하였을 때 전체 대상자에서 5분 아파가 점수가 7 미만이었던 군과 그렇지 않은 대상자 군에서 산모 sFlt-1/PlGF 비의 유의미한 차이는 없었다(356.8 ± 363.7 vs. 204.1 ± 379.5 , $P=0.182$).

2. 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 신생아 사망 및 이환율과의 관계

신생아 사망 및 주요 합병증과 산모의 sFlt-1/PlGF 비 사이의 관련성에 대한 분석은 유병률이 높은 재태주수 32주 미만의 조산아들만을 대상으로 하여 분석하였다. 총 50명의 재태주수 32주 미만 조산아들 중 10명이 사망하였으며 이들 산모의 sFlt-1/PlGF 비 평균값은 사망하지 않은 나머지 40명의 조산아들 산모의 sFlt-1/PlGF 비 평균값과 차이가 있었으나($922.7 \pm 1,165.4$ vs. 437.4 ± 443.5 , $P=0.038$) 조산아의 사망 여부에 영향을 미치는 중요 인자인 재태주수 및 출생 체중으로 보정하였을 때에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.252$) (Table 4).

Table 3. The Comparison of Maternal sFlt-1/PlGF Ratio in SGA and Non-SGA Neonates

Variable	SGA		sFlt-1/PlGF ratio	P-value
	Yes/No	Number		
GA <32 weeks	Y	21	555.0±305.9	0.855
	N	29	519.5±842.8	
32 weeks ≤ GA <37 weeks	Y	31	246.9±191.5	<0.005
	N	82	112.3±129.1	
≥GA 37 weeks	Y	10	199.9±143.2	0.007
	N	52	41.6±74.5	
Overall	Y	62	343.7±274.3	<0.005
	N	163	162.2±402.1	

Values are expressed as mean±standard deviation.

Abbreviations: sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; SGA, small for gestational age; GA, gestational age.

Table 4. The Comparison of Maternal sFlt-1/PlGF Ratios with and without Morbidity or Mortality in Premature Infants Less than GA 32 Weeks

Variable	Yes/No	Number	sFlt-1/PlGF ratio	P-value	P-value*
Neonatal death	Y	10	922.7±1,165.4	0.038	0.234
	N	40	437.4±443.5		
RDS	Y	33	530.2±702.8	0.951	0.239
	N	17	542.6±610.9		
BPD	Y	29	455.7±476.7	0.769	0.679
	N	12	410.6±348.1		
IVH (≥grade II)	Y	5	1,047.0±1,698.7	0.496	0.448
	N	45	477.5±446.6		
PVL	Y	3	390.9±266.8	0.705	0.423
	N	47	543.6±684.8		
ROP (treated)	Y	2	418.3±144.3	0.804	0.925
	N	48	539.3±679.9		
NEC (≥stage II)	Y	2	449.7±362.0	0.857	0.467
	N	48	537.9±678.4		
MOP (treated)	Y	6	293.2±197.0	0.350	0.069
	N	44	567.3±702.0		
Sepsis	Y	15	536.8±617.6	0.987	0.471
	N	35	533.4±695.3		
Thrombocytopenia	Y	24	711.1±875.4	0.070	0.355
	N	26	371.4±329.4		

Values are expressed as mean±standard deviation.

*Gestational age, birth weight adjusted.

Abbreviations: sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis; MOP, meconium obstruction of prematurity.

신생아호흡곤란증후군, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 미숙아 망막증 등 조산아의 주요 합병증 및 전체(overall) 합병증은 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 유의미한 관련성을 보이지 않았으며, 이는 재태주수와 출생 체중으로 보정하였을 때에도 동일한 결과를 보였다(Table 4). 전자간증 산모에게서 태어난 아기에게 보일 수 있는 혈액학적 합병증인 생후 초기 혈소판 감소증 및 태변 막힘증 유무도 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 관련성이 없었다(Table 4).

3. 조산 예측 지표로서의 산모의 sFlt-1/PlGF 비

산모의 sFlt-1/PlGF 비 수치를 조산을 예측 지표로 사용할 수 있을 것인지 알아보기 위해 ROC curve를 확인하였으며, AUROC 값은 0.75로 의미 있게 확인되었다(Figure 4).

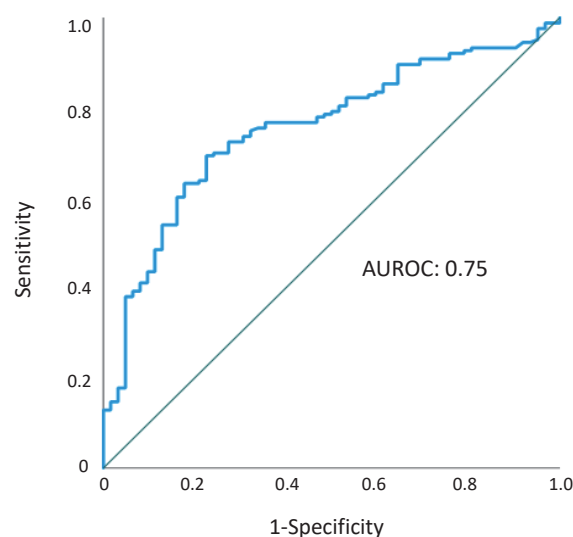


Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve of maternal soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/placental growth factor (PlGF) ratio for preterm birth. The ROC curve analysis of maternal sFlt-1/PlGF ratio was performed to identify an appropriate predictor of preterm birth. The area under the ROC (AUROC) was 0.75.

고찰

본 연구에서는 전자간증으로 진단받은 산모의 sFlt-1/PlGF 비의

값이 클수록 조산의 확률이 높아지고 신생아의 출생 체중이 작아진다는 것을 확인하였으며, 조산의 여부에 따라 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 유의미한 차이를 보이는 것을 확인하였다. 이는 조산아와 만삭아의 구분 없이 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 태어난 신생아의 재태주수, 출생 체중과의 관련성을 보여준 첫 연구이다.

증가된 sFlt-1 (유리 VEGF receptor-1) 및 이로 인한 태반의 PlGF 및 VEGF의 감소는 자궁 혈관의 결함을 유발하여 태반의 기능 이상을 초래하며 이로 인한 태반의 저산소 상태를 반영한다고 알려져 있다¹⁴⁾. 그러므로 전자간증 산모의 sFlt-1/PlGF 비는 전자간증의 심각도를 반영할 수 있다¹⁴⁾. 중증의 전자간증 산모는 높은 sFlt-1/PlGF 비를 가지며 이로 인해 질병 자체로 인한 조기 분만 및 태아곤란증으로 인한 조기 응급 분만의 위험도가 높아지며, 상대적으로 조절이 잘 되는 전자간증 산모는 낮은 sFlt-1/PlGF 비를 가지며 추후 만삭까지 임신을 잘 유지 하다가 예정된 분만으로 이어질 가능성이 있을 것으로 사료된다.

Kuhnel 등¹⁵⁾은 쥐를 통해 인간 태아성장제한 모델을 분석한 연구에서 sFlt-1의 증가된 수준이 쥐 태반의 혈관 형성에 영향을 미쳐 태반 기능을 손상 시킴으로서 결과적으로 자궁성장제한 태아를 만드는 것을 확인하여 산모의 높은 sFlt-1/PlGF 비와 태아성장제한의 직접적인 연관성을 확인하였다. 이전 연구에서 Rana 등¹⁰⁾은 전자간증 산모 616명에서 sFlt-1/PlGF 비가 조산과 태아 성장 제한과 관련이 있음을 보고한 바가 있다. 또한 Levine 등³⁾은 조산아와 만삭아 구분 없이 전자간증으로 진단된 산모 중 부당경량아를 출산한 산모의 혈중 sFlt-1 농도가 전자간증으로 진단되었으나 부당경량아를 출산하지 않은 산모의 혈중 sFlt-1 농도보다 더 높은 것을 보여 주어 전자간증으로 인해 합병되는 태아 성장 제한에 sFlt-1의 항 혈관 생성 작용이 역할을 할 것이라고 예측했다. 본 연구에서는 조산아와 만삭아를 모두 포함한 전체 대상자에서 부당경량아 여부로 두 군을 나누어 sFlt-1 농도의 평균값을 비교하였을 때, 부당경량아를 출산한 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 부당경량아를 출산하지 않은 산모의 sFlt-1/PlGF 비 보다 높은 것을 확인할 수 있었고 이는 만삭아 및 32주에서 37주 사이의 조산아들을 대상으로 하였을 때도 같은 결과를 보여 Levine 등³⁾의 연구와 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 그러나 32주 미만의 조산아들을 대상으로 한 분석에서는 부당경량아와 그렇지 않은 군에서의 산모의 sFlt-1/PlGF 비 차이가 없었다. 본 연구에서 산모의 sFlt-1/PlGF의 비가 출생 체중의 z-score와 음의 상관관계를 가지는 것을 확인할 수 있었기 때문에, 32주 미만 조산아 그룹에서 부당경량아 여부에 따라 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 유의미한 차이를 보이지 않았던 것에는 다른 여러 가지 이유가 있을 것으로 사료된다. 이는 32주 미만의 대상자의 수가 많지 않았으며, 이른 주수의 조산을 해야했던 경우 산모의 전자간증 자체가 심각했을 가능성이 높고 전자간증의 심각도는 높은 sFlt-1/PlGF 비와 관련성이 있어 이

미 높은 산모의 sFlt-1/PlGF 비 값을 가지는 32주 미만 군에서 상대적으로 적은 수의 부당경량아 여부의 통계적 의미는 희석될 수 있는 점, 장기간의 전자간증의 노출 및 태반의 혈류 방해로 인한 부당경량아의 발생이 이른 재태주수에서 전자간증 자체의 악화로 분만하게 되는 경우에는 뚜렷하게 반영되지 않을 가능성 등으로 사료된다.

아직까지 신생아의 주산기 합병증 및 출생 후 신생아기의 질환이나 신생아 사망 등과 전자간증 산모의 sFlt-1/PlGF 비와의 관련성에 대해서는 상대적으로 연구된 바가 적다. Witwicki 등¹⁶⁾은 정상 혈압을 가진 산모에게서 부당경량아로 태어난 아기들 중 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 33보다 높았던 군에서 출생 주수가 어리고, 출생 초기 호흡곤란과 신생아 중환자실 입원율이 높으며 입원 기간이 긴 경향성을 보고하여 sFlt-1/PlGF 비는 부당경량아에서 출생 초기의 단기 합병증을 예측하는 데 유용한 도구라는 것을 확인하였다. 본 연구에서는 출생 주수 및 체중 외에 출생 초기의 단기 합병증으로 아파가 점수를 분석하였는데, 전체 대상자에서 5분 아파가 점수가 7 미만이었던 군과 그렇지 않은 군에서 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 유의미한 차이가 없었다.

Chang 등¹⁷⁾은 Verlohren 등¹⁸⁾이 전자간증 진단의 판정기준치로 제안한 재태주수 20주 이후의 sFlt-1/PlGF 비의 값 85를 기준으로 25명의 산모들을 두 군으로 나누어 신생아의 이환율을 비교하였다. 이 연구에서 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 85보다 높았던 신생아 군에서 신생아호흡곤란증후군, 기관지폐이형성증의 이환율이 유의미하게 높은 것을 보고하였다. 그러나 이 군에서의 평균 재태주수가 31.4 ± 2.9 주, 대조군에서의 평균 재태주수가 37.3 ± 1.3 주로 재태주수에서의 유의미한 차이가 있었고, 재태주수는 신생아 이환율에 중요한 변수로 작용하므로 이를 보정한 후에도 유의미성을 가지는지 확인할 필요가 있다. 본 연구는 32주 미만의 조산아만을 따로 분석하여 신생아 예후와 sFlt-1/PlGF의 관련성을 확인하고 자 한 첫 연구이며, 재태주수와 출생 체중을 보정하여 신생아 이환율 및 사망률을 비교하였을 때 산모의 sFlt-1/PlGF 비는 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 하지만, 본 연구에서 대상이 된 32주 미만의 조산아의 수가 많지 않았고 그 중 질병 이환이나 사망을 보인 환자 수가 적어, 통계적 유의성을 보이기에 적은 표본 수였던 제한점이 있어, 추후 더 많은 대상자를 통해 분석해 보는 것이 필요할 것으로 사료된다. 또한 전자간증 산모에서 재태주수 32-33주 사이에 태어난 중등도 조산아 및 34-36주 사이에 태어난 후기 조산아들의 호흡곤란증의 여부와 산모의 sFlt-1/PlGF 비와의 관련성을 보는 것도 의미가 있겠으나 이 군 역시 대상자가 각각 54명, 59명으로 많지 않고 이 중에 질병 이환율은 더 낮아 추가적인 분석은 하지 않았다.

본 연구는, 다른 이전 연구들에서 주로 산모의 sFlt-1/PlGF 비와 주로 조산 여부, 태아 성장 제한 유무, 태아 사망과 같은 주산기 합병증과의 관련성에 대해서 보고한 것과 다르게^{10,19)}, 전자간증 산모에

게 출생한 조산아 및 만삭아 모두를 포함하여 신생아의 출생 주수, 출생 체중을 연속변수로 비교하였으며, 32주 미만의 조산아에서 보일 수 있는 다양한 질병 이환과 사망에 대하여 비교 분석하였다는 것에 의의가 있다. 또한 전자간증이 있는 산모와 정상 산모에서 태어난 신생아들을 비교한 것이 아니라 전자간증으로 산과적 진단 받은 산모에게서 태어난 신생아들만을 대상으로 하여 비교함으로써 같은 기저 질환을 가진 산모에게서 시행한 sFlt-1/PlGF 비와 그 산모에게서 태어난 신생아들의 주산기 합병증 및 조산아 이환율, 사망과의 관련성에 대한 분석을 명확히 할 수 있었다.

하지만, 본 기관 산부인과의 의사 별로 검사 시기에 대한 상이한 프로토콜을 가지고 있고, 응급 분만 등을 이유로 산모의 sFlt-1/PlGF 비 검사 시기가 다양하다는 제한점이 있어, 본 연구에서는 분만 30일 이내에 한 검사만을 분석에 사용함으로써 이를 보완하고자 하였다. 이러한 산모 검사 시기의 차이가 예후에 주는 영향을 줄이기 위해, 신생아와 좀 더 직접적인 연관이 있을 수 있는 제대혈에서의 sFlt-1/PlGF 비의 값을 가지고 비교 분석해 본다면 의의가 있을 것으로 사료된다.

이전부터 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 값으로 전자간증을 진단하거나 분만 가능성을 예측한 연구들이 진행되어 왔으며, 논문마다 다양한 수치를 제시하고 있다. Zeisler 등⁸⁾은 산모가 38 이하의 sFlt-1/PlGF 비의 값을 가질 경우 일주일 이내에 전자간증이 발병하지 않을 가능성이 99.3%라고 보고 하였고, Verloren 등¹⁸⁾은 20주에서 33⁺6주까지는 85 초과, 34주부터 분만까지는 110 초과와 sFlt-1/PlGF 비의 값을 가지는 경우 전자간증을 강하게 시사하는 것으로 보고하였다. Simon 등²⁰⁾은 산모가 655보다 높은 sFlt-1/PlGF 비의 값을 가질 경우 48시간 이내에 분만할 위험도가 5배 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서도 조산의 여부에 따라 전자간증 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 유의미한 차이를 보이는 것이 확인되어 전자간증 산모에서 조산 예측 지표로 sFlt-1/PlGF 비를 이용할 수 있을지 알아보기 위해 ROC curve를 확인하였으며, AUROC 값은 0.75로 의미 있게 확인되었다. 그러나 조산아와 만삭아 군 간의 대상자 수가 동일하지 않아 조산을 예측할 만한 의미 있는 판정 기준치를 도출하지는 못하였다. 추후 더 많은 대상자들로 전자간증 산모에서 특정 시기에 검사한 sFlt-1/PlGF 비를 가지고 이후 조산의 위험도가 얼마나 높아지는지를 예측할 수 있는지, 또한 조산의 경우 신생아의 출생 시 재태 주수를 예측하거나 출생 후 여러 질환을 예측할 수 있을지에 대한 추가적 연구를 진행할 예정이다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 후향적 의무 기록을 분석하여 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 검사 시기가 일정하지 않았다는 점, 32주 미만의 조산아의 수가 많지 않았고 그 중 질병 이환이나 사망을 보인 환자 수가 적어, 통계적 유의성을 보이기에 적은 표본 수였다는 점이 있다. 이에 추후 임신 특정 시기의 산모의 sFlt-1/PlGF 비의 값을 이

용하여 추후 조산 및 신생아의 예후를 예측하는 지표로 이용할 수 있을지에 대한 연구 및 제대혈액을 통한 sFlt-1/PlGF 비와 부당경량아 여부, 신생아 질병 이환과의 관련성에 대해 분석해 보는 것이 필요할 것으로 사료된다.

전자간증으로 진단받은 산모의 sFlt-1/PlGF 비가 클수록 이른 재태주수로 조산할 경향성을 보이고 그 산모에게서 태어난 신생아의 출생 체중 및 출생 체중 z-score가 작아지는 경향성을 보였다. 그러나 전자간증 산모에서 32주 미만으로 태어난 조산아들의 신생아 시기 이환율이나 사망률과 sFlt-1/PlGF 비는 연관성이 없었다. 추후 더 많은 수의 전자간증 산모에서 출생한 조산아들을 대상으로, 산모 혈액 및 제대혈 sFlt-1/PlGF 비와 신생아 이환율 및 사망률과의 연관성을 확인하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

ARTICLE INFORMATION

Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Seoul National University Bundang Hospital (IRB No. B-1305-202-005). Written informed consent by the patients was waived due to a retrospective nature of our study.

Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conception or design: H.J.Y., S.Y.L., H.S.K., C.W.C., Y.H.J.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: H.J.Y., C.W.C., Y.H.J.

Drafting the work or revising: H.J.Y., C.W.C., Y.H.J.

Final approval of the manuscript: All authors read and approved the final manuscript.

ORCID

Hyo Ju Yang <https://orcid.org/0000-0003-1208-6887>

Soo Yeon Lim <https://orcid.org/0009-0009-4536-7109>

Hyun Soo Kim <https://orcid.org/0000-0002-3175-0803>

Chang Won Choi <https://orcid.org/0000-0003-1911-0253>

Young Hwa Jung <https://orcid.org/0000-0002-4159-586X>

Funding

None

Acknowledgments

None

REFERENCES

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
2. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.
3. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
4. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
5. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-85.
6. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:3-18.
7. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of pre-eclampsia: the SaPPPhirE study. *Hypertension* 2018;71:306-16.
8. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.
9. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021;137:72-81.
10. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-9.
11. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237-60.
12. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
13. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:213-88.
14. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
15. Kuhnel E, Kleff V, Stojanovska V, Kaiser S, Waldschutz R, Herse F, et al. Placental-specific overexpression of sFlt-1 alters trophoblast differentiation and nutrient transporter expression in an IUGR mouse model. *J Cell Biochem* 2017;118:1316-29.
16. Witwicki J, Chaberek K, Szymecka-Samaha N, Krysiak A, Pietruski P, Kosinska-Kaczynska K. sFlt-1/PlGF ratio in prediction of short-term neonatal outcome of small for gestational age neonates. *Children (Basel)* 2021;8:718.
17. Chang YS, Chen CN, Jeng SE, Su YN, Chen CY, Chou HC, et al. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol* 2017;58:529-33.
18. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63:346-52.
19. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61:168-80.
20. Simon E, Permuy C, Sacristan L, Zamoro-Lorenci MJ, Villalain C, Galindo A, et al. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of delivery within 48 hours and adverse outcomes in expectantly managed early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2020;22:17-23.