

조산아에서 조직학적 용모양막염 및 제대 혈관염이 출생 직후 말초 혈액 C-반응성 단백질의 농도에 미치는 영향

동국대학교 일산병원 소아과학교실, 중앙대학교 의과대학 소아과학교실*

김도현 · 이흔지 · 김희섭 · 유병훈*

= Abstract =

Influence of histologic chorioamnionitis and funisitis on the level of peripheral blood C-reactive protein at birth in preterm infants

Do-Hyun Kim, M.D., Heun Ji Lee, M.D., Hee Sup Kim, M.D. and Byoung Hoon Yoo, M.D.*

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Gyeonggi-do, Korea
Department of Pediatrics*, College of medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

Purpose: The objective of this study is to determine the change of C-reactive protein (CRP) levels in the peripheral blood of preterm infants at birth according to the stage of intrauterine inflammation.

Methods: A total of 187 infants (<32 weeks of gestation) were divided into a "no histologic chorioamnionitis" [HCAM (-), n=85] group and a "histologic chorioamnionitis" [HCAM (+), n=102] group according to placental pathologic findings. Furthermore, the HCAM (+) group was subdivided into a "funisitis" [F (+), n=49] group and a "no funisitis" [F (-), n=53] group and also into a "funisitis/amnionitis" [FA (+), n=58] group and an "isolated chorio-decidualitis" [FA (-), n=44] group. High-sensitivity CRP levels in the peripheral blood at birth were measured.

Results: Peripheral blood CRP levels were significantly higher in the HCAM (+), F (+), F (-), and FA (+) groups than in the HCAM (-) group, but were not significantly different between the FA (-) and HCAM (-) groups. In addition, peripheral blood CRP levels were significantly higher in the F (+) and FA (+) groups than in the F (-) and FA (-) groups, respectively. For identification of amnionitis or funisitis, a cut-off value of 0.02 mg/dL was chosen. Clinical chorioamnionitis, proven early onset sepsis, histologic chorioamnionitis, and funisitis had higher incidences in infants with peripheral blood CRP levels higher than 0.02 mg/dL.

Conclusion: The present study shows that peripheral blood CRP levels at birth in preterm infants born before 32 weeks' gestation is significantly increased in amnionitis or funisitis and might reflect the progress of histologic chorioamnionitis. (Korean J Pediatr 2010;53:33-40)

Key Words: C-reactive protein, Peripheral blood, Chorioamnionitis, Funisitis, Amnionitis

서 론

자궁 내 염증은 대부분 질과 자궁경부를 통한 상행성 세균 감염으로 인해 발생하며, 조기양막파수가 선행하는 경우가 많다¹⁻⁴⁾. 자궁 안으로 침범한 세균은 처음에는 용모-탈락막(chorion-

decidua)에 국한되어 있다가 다음 단계로 양막(amnion)에 염증을 유발하면서 양막을 통해서 양막강(amniotic cavity) 내로 침투하고 마지막으로 태아에 염증 반응을 유발하는데, 특히 제대(umbilical cord)의 염증이 제대 혈관염(umbilical cord vasculitis, funisitis)은 태아 염증 반응의 대표적인 조직학적 특징이라고 할 수 있다^{2, 4, 5)}.

조직학적 용모양막염(histologic chorioamnionitis)은 출생 직후 관찰할 수 있는 태반의 조직학적 소견으로서 용모-탈락막, 양막 또는 제대의 염증 세포 침윤을 특징으로 한다^{6, 7)}. 자궁 내 염증을 조직학적으로 정의한 조직학적 용모양막염은 임상적 용모양막염보다 더 직접적으로 자궁 내 염증 정도를 반영한다⁴⁾. 이러한 자궁 내 염증은 조산을 일으킬 뿐 아니라 신생아의 각종 주산기 합병증의 선행요인으로 작용할 수 있다^{1, 2)}. 즉, 조기 발현 신

Received : 14 September 2009, Revised : 1 October 2009

Accepted : 2 November 2009

Address for correspondence : Byoung Hoon Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Chung-Ang University School of Medicine, 224-1, Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul, 156-755, Korea

Tel : +82.2-6299-1477, Fax : +82.2-6263-2167

E-mail : yoobh@cau.ac.kr

This Research was supported by the Chung-Ang University Research Grants in 2006

생아 폐혈증 뿐 아니라, 뇌실 내 출혈, 뇌실주위 백질 연화증, 뇌성 마비와 같은 뇌 질환의 빈도를 증가시키고, 호흡곤란 증후군이나 기관지폐 이형성증과 같은 폐 질환의 발생에 영향을 주는 것으로 알려져 있다^{5, 8-10)}.

C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 감염이나 조직의 손상으로 인한 염증 반응에 의해 분비되는 다양한 cytokine에 자극되어 간세포에서 주로 합성되는 급성기 염증 반응 물질로¹¹⁾, 검사 방법이 간단하고 저렴하여 신생아학 분야에서도 환자의 염증 수준을 정량적으로 측정하기 위한 방법으로 매우 널리 이용되고 있다. 미숙아의 제대혈 CRP와 자궁 내 염증 반응 또는 조직학적 용모양막염과의 연관성에 대해 이미 많은 연구가 이루어졌다¹²⁻¹⁵⁾. 특히, Yoon 등¹⁴⁾, Park 등¹⁵⁾은 미숙아의 제대혈 CRP 측정을 통해, 제대 혈관염이나 양막염(amnionitis)이 동반된 경우 제대 혈관염이 없거나 용모-탈락막염(chorio-decidualitis)이 단독으로 있는 경우보다 자궁 내 염증 반응이 더 심해짐을 밝힌 바 있다.

앞에서의 여러 연구 결과가 보여주듯이¹²⁻¹⁵⁾, 제대혈에서 CRP를 측정하는 것이 자궁 내 염증 반응을 알 수 있는 가장 덜 침습적이고 간편하여 널리 이루어지는 방법 중 하나이지만, 여러 가지 이유로 제대혈을 채취하지 못하여 출생 직후 말초 혈액으로 대신해야 하는 경우가 많다. 본 연구에서는 제태기간 32주 미만의 조산아에서 제대혈 대신 출생 직후 말초 혈액의 CRP 농도가 조직학적 용모양막염의 침범 부위 또는 진행 정도에 따라 어떻게 달라지는 지 알아봄으로써 출생 직후 말초 혈액 CRP 측정의 임상적 의의와 유용성에 대해 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 9월부터 2009년 4월까지 3년 8개월간 동국대학교 일산병원에서 출생하여 신생아 중환자실에 입원한 환자 중에서 제태기간 32주 미만의 조산아를 연구 대상으로 하였다. 태반의 조직학적 검사가 이루어지지 않거나, 선천성 다발성 기형, 염색체 이상, 선천성 TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis) 감염으로 확진된 경우, 그리고 출생 72시간 내에 사망한 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 임상적 특징들의 분석

전체 연구 대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토 및 분석하였다. 환자들의 출생 시 기록을 검토하여 성별, 분만방식, 제태기간, 출생체중, 1분 및 5분 Apgar 점수를 조사하였고, 임상적 중증도를 판단하기 위해 Clinical Risk Index for Babies (CRIB) II 점수를 측정하였다¹⁶⁾. 산모의 병력을 검토하여 연령, 24시간 이상의 조기양막파수(preterm premature rupture of membrane, PPROM) 여부 및 기간, 임상적 용모양막염(clinical cho-

rioamnionitis) 여부를 조사하였다. 임상적 용모양막염은 Gibbs 등¹⁷⁾의 진단기준에 따라 정의하였다. 그 외에 출생 후 합병증으로, 확진된 조기 발현 폐혈증(proven early onset sepsis), 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 이형성증, 동맥관 개존증, 뇌실 내 출혈, 폐출혈 여부와 산소 및 인공 환기 치료 기간을 조사하였다. 확진된 조기 발현 폐혈증은 전신 증상이나 혈액 검사 상 이상 소견과 함께 출생 72시간 이내에 혈액 배양 검사에서 균이 배양되는 경우로 정의하였다. 호흡곤란 증후군은 1) 호흡 곤란이 존재하고, 2) 증가된 산소 의존도($FiO_2 \geq 0.4$)를 보이고, 3) 다른 호흡 곤란의 원인이 없이 신생아 호흡곤란 증후군에 적합한 방사선학적 소견을 보이는 경우로 정의하였다. 기관지폐 이형성증은 2001년 National Institute of Child Health Workshop에서 합의된 내용을 바탕으로 방사선학적 소견과는 상관없이 제태기간 32주 미만의 미숙아의 경우 월경 후 주령 36주와 퇴원 시점 중 빠른 시기에 21%가 넘는 산소를 적어도 28일 이상 투여한 경우로 정의하였다¹⁸⁾. 동맥관 개존증은 심장 초음파에 의해 진단되고, 인도메타신이나 수술적 방법을 사용하여 치료한 경우로 정의하였다. 뇌실 내 출혈은 Volpe 분류 체계 상 2도 이상의 경우를 따로 분류하였다¹⁹⁾.

3. 조직학적 용모양막염의 정의

조직학적 용모양막염은 Salafia 등⁷⁾이 제안한 자궁 내 염증의 grading 체계에 따라 기술된 병리 소견을 바탕으로 정의하였다. 태반의 양막, 용모-탈락막, 제대, 그리고 용모판(chorionic plate)에서 각각 급성 염증 변화를 관찰하여 양막이나 용모-탈락막의 염증이 2도 이상이거나, 제대의 염증이 1도 이상인 경우 조직학적 용모양막염으로 정의하였다. 별도로, 양막과 용모-탈락막의 염증이 2도 이상인 경우, 제대의 염증이 1도 이상인 경우 각각 양막염, 용모-탈락막염, 제대 혈관염이라고 정의하였다.

4. 조직학적 용모양막염에 따른 연구 대상 환자의 분류

연구 대상 환자를 우선적으로 조직학적 용모양막염의 유무에 따라서 'no histologic chorioamnionitis' [HCAM (-)]군과 'histologic chorioamnionitis' [HCAM (+)]군으로 분류하였다. 추가적으로 HCAM (+)군을 제대 혈관염의 유무에 따라 'funisitis' [F (+)]군과 'no funisitis' [F (-)]군으로 (classification 1), 용모-탈락막염이 단독으로 존재하는 지 여부에 따라 'funisitis/amnionitis' [FA (+)]군과 'isolated chorio-decidualitis' [FA (-)]군으로 분류하였다(classification 2).

5. 말초 혈액 high sensitivity CRP (hsCRP) 측정

출생 직후 환자의 말초 혈관에서 채취한 혈액을 serum separated tube (SST tube)에 담아 즉시 본원 진단검사의학과로 보내 turbidimetric immunoassay를 사용하여 혈청 CRP 농도를 측정하였다. 측정을 위한 장비와 시약으로 각각 LXI725 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)와 High sensitivity

cardiac C-reactive protein (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)을 사용하였다.

6. 통계 분석

본 연구에서의 통계 분석은 SPSS for Windows (version 12.0)을 이용하였다. 두 군 간의 평균값은 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교 분석을 하였고, 평균값±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 빈도 비교에는 chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였다. Receiver operating characteristics (ROC) 곡선을 이용해 혈청 CRP 농도의 cut-off value, AUC (area under receiver operating characteristic curve)와 그에 따른 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)를 알아보았다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계상 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 연구 대상

2005년 9월부터 2009년 4월까지 동국대학교 일산병원에서 출생하여 신생아 중환자실에 입원한 환자 중에서 재태기간 32주 미만의 조산아는 총 199명이었다. 이들 중 태반의 조직학적 검사가 이루어지지 않은 3명, 선천성 다발성 기형이나 염색체 이상이 있거나 선천성 TORCH 감염으로 확진된 3명, 그리고 출생 72시간 내에 사망한 6명을 제외한 총 187명을 연구 대상으로 하였다.

2. 조직학적 용모양막염의 분류에 따른 임상적 특징의 분석

'No histologic chorioamnionitis' [HCAM (-)]군은 총 85명(45%), 'histologic chorioamnionitis' [HCAM (+)]군은 총 102명(55%)이었다. HCAM (+)군 중, 'funisitis' [F (+)]군과 'no funisitis' [F (-)]군은 각각 49명, 53명이었고, 'funisitis/amnionitis' [FA (+)]군과 'isolated chorio-decidualitis' [FA (-)]군은 각각 58명, 44명이었다. 이러한 분류에 따라서 연구 대상 환자의 임상적 특징을 비교하였다(Table 1). 먼저 HCAM (+)군은 HCAM (-)군에 비해 제왕절개 분만의 빈도가 낮았다($P=0.001$). 환자의 성별, 재태기간, 출생체중, Apgar 점수, CRIB II 점수는 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 다음으로 산모의 임상적 특징을 비교해 보았을 때, 24시간 이상 PPROM의 빈도는 HCAM (+)군과 HCAM (-)군 간에 유의한 차이가 없었으나, F (+)군과 FA (+)군은 모두 HCAM (-)군보다 빈도가 높았다($P=0.017$, $P=0.035$). 이와 달리, F (-)군과 FA (-)군은 모두 HCAM (-)군과 유의한 차이가 없었고, 각각 F (+)군, FA (+)군과 비교했을 때는 그 빈도가 낮았다($P=0.001$, $P=0.001$). 24시간 이상 PPROM의 기간은 모든 군 간에 유의한 차이가 없었다. 한편, 임상적 용모양막염의 빈도는 FA (-)군을 제외하고는 HCAM (+)군과 F (+)군, F (-)군, FA (+)군 모두 HCAM (-)군보다 유의하게 높았다($P=0.001$, $P=$

0.000, $P=0.043$, $P=0.001$). 다만, FA (-)군은 FA (+)군보다 임상적 용모양막염의 빈도가 유의하게 낮았다($P=0.001$). 확증된 조기 발현 폐혈증, 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 이형성증, 동맥관 개존증, 뇌실 내 출혈, 폐출혈 등 각종 주산기 합병증의 빈도와 산소 또는 인공 환기기 치료 기간, 사망률 등의 임상 경과는 모든 군 간에 유의한 차이가 없었다.

3. 조직학적 용모양막염의 분류에 따른 말초 혈액 CRP 농도

조직학적 용모양막염의 유무와 태반 병리학적 분류에 따른 말초 혈액 CRP 농도는 Table 2 및 Fig. 1과 같았다. HCAM (+)군, F (+)군, F (-)군, FA (+)군은 모두 HCAM (-)군에 비해 말초 혈액 CRP 농도가 유의하게 높았으나($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.006$, $P=0.000$), FA (-)군은 HCAM (-)군과 유의한 차이가 없었다. 또한, HCAM (+)군 내에서 비교해 보았을 때, F (+)군과 FA (+)군은 각각 F (-)군 및 FA (-)군보다 유의하게 말초 혈액 CRP 농도가 높았다($P=0.000$, $P=0.000$).

4. 조직학적 용모양막염의 감별 진단을 위한 말초 혈액 CRP 농도의 진단적 가치

조직학적 용모양막염의 유무와 태반 병리학적 분류에 따른 말초 혈액 CRP 농도가 유의하게 차이가 났을 때, 말초 혈액 CRP 농도의 진단적 가치를 알아보았다(Table 3). HCAM (-)군과 F (+)군, HCAM (-)군과 FA (+)군을 감별 진단하기 위한 말초 혈액 CRP 농도의 cut-off 값을 0.02 mg/dL로 정하였을 때 민감도는 모두 93.9%, 특이도는 각각 53.06%, 53.45%였다($P<0.0001$). 또한, HCAM (+)군에서 F (+)군과 F (-)군, FA (+)군과 FA (-)군을 감별 진단하기 위한 말초 혈액 CRP 농도의 cut-off 값을 마찬가지로 0.02 mg/dL로 정하였을 때 민감도는 각각 79.25%, 86.37%였고, 특이도는 각각 53.06%, 53.45%였다($P<0.002$, $P=0.000$). 한편, HCAM (-)군과 HCAM (+)군 및 HCAM (-)군과 F (-)군을 감별하는데 말초 혈액 CRP 농도는 유의한 진단적 가치가 없었다.

5. 말초 혈액 CRP 농도에 따른 임상적, 태반 병리학적 특징의 분석

말초 혈액 CRP 농도의 cut-off 값인 0.02 mg/dL을 기준으로 어떤 임상적, 태반 병리학적 특징의 차이가 나타나는지 알아보았다(Table 4). 우선 말초 혈액 CRP 농도가 0.02 mg/dL 이상이었던 경우, 임상적 용모양막염의 빈도와 확증된 조기 발현 폐혈증의 빈도는 유의하게 높았으나($P=0.000$, $P=0.006$), 성별, 분만방식, 재태기간, 출생체중, Apgar 점수, CRIB II 점수, 산모의 연령, 24시간 이상 PPROM의 빈도 및 기간은 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한, 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 이형성증, 동맥관 개존증, 뇌실 내 출혈, 폐출혈 등 각종 주산기 합병증의 빈도와 산소 또는 인공 환기기 치료 기간, 사망률 등 임상 경과는 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그 외에 태반

Table 1. Clinical Characteristics of 187 Infants (<32 Weeks of Gestation) According to the Presence or Absence of Histologic Chorioamnionitis, Funisitis, and Amnionitis

Clinical characteristics	HCAM (-) (n=85)	HCAM (+)				Total (n=102)
		Classification 1		Classification 2		
		F (+) (n=49)	F (-) (n=53)	FA (+) (n=58)	FA (-) (n=44)	
Perinatal characteristics						
Male (%)	40 (47)	23 (47)	30 (57)	29 (50)	24 (55)	53 (52)
Cesarean section (%)	59 (69)	22 (45) [†]	27 (51)	27 (47) [†]	22 (50) [†]	49 (48) [†]
Gestational age* (wks)	28.8±2.3	28.3±2.7	28.3±2.9	28.3±2.7	28.3±2.9	28.3±2.8
Birth weight* (g)	1,200±320	1,201±420	1,187±457	1,188±420	1,200±464	1,194±437
Apgar score (1 min)*	4.4±1.9	4.6±2.1	4.6±2.3	4.6±2.1	4.6±2.3	4.6±2.2
Apgar score (5 min)*	7.1±1.3	7.4±1.3	7.2±1.7	7.4±1.5	7.1±1.5	7.3±1.5
CRIB II score*	7.5±3.6	8.2±4.7	8.0±4.9	8.2±4.7	7.9±4.9	8.1±4.8
Maternal condition						
Maternal age* (yrs)	31.2±4.2	31.0±4.4	31.1±3.3	31.2±4.3	30.9±3.3	31.1±3.9
PPROM (≥24 hrs) (%)	30 (35)	28 (57) [†]	13 (25) [†]	31 (53) [†]	10 (23) [§]	41 (40)
Duration of PPRM* (hrs)	11.5±11.6	9.8±15.2	15.1±22.6	9.5±14.6	17.3±25.0	11.6±17.9
Clinical chorioamnionitis (%)	3 (4)	13 (27) [†]	7 (13) [†]	16 (28) [†]	4 (9) [§]	20 (20) [†]
Postnatal complications						
Proven early sepsis (%)	2 (2)	4 (8)	3 (6)	5 (9)	2 (5)	7 (7)
RDS at birth (%)	49 (58)	28 (57)	27 (51)	31 (53)	24 (55)	55 (54)
BPD (/survived till PCA 36 wks) (%)	27/77 (35)	15/42 (36)	15/45 (33)	19/51 (37)	11/36 (31)	30/87 (34)
Significant PDA (%)	20 (24)	14 (29)	11 (21)	15 (26)	10 (23)	25 (25)
IVH (Gr≥II) (%)	15 (18)	7 (14)	15 (28)	9 (16)	13 (30)	22 (22)
Pulmonary hemorrhage (%)	5 (6)	4 (8)	5 (9)	5 (9)	4 (9)	9 (9)
Duration of O ₂ therapy* (days)	30.4±30.3	34.7±86.9	25.2±38.2	34.7±84.2	21.1±28.9	29.7±66
Duration of CV or HFV* (days)	8.8±13.6	10.2±16.7	9.4±17.5	11.7±19.6	7.2±12.8	9.8±17
Expired (%)	9 (11)	10 (20)	8 (15)	10 (17)	8 (18)	18 (18)

*Data expressed as mean±standard deviation; [†]P<0.05, compared with HCAM (-) group; [‡]P<0.05, compared with F (+) group; [§]P<0.05, compared with FA (+) group

Abbreviations : HCAM, histologic chorioamnionitis; F, funisitis; FA, funisitis/amnionitis; CRIB, clinical risk index for babies; PPRM, preterm premature rupture of membranes; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PCA, post-conceptual age; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; CV, conventional ventilation; HFV, high-frequency ventilation

Table 2. C-Reactive Protein Levels in the Peripheral Blood at Birth by Study Group

Group	Characteristics	No. of cases	CRP level (mg/dL)
1	HCAM(-)	85	0.06±0.46 (0-4.13)
2	F (+)	49	0.52±1.14* (0-6.43)
3	F (-)	53	0.07±0.25* [†] (0-1.62)
4	FA (+)	58	0.46±1.06* (0-6.43)
5	FA (-)	44	0.05±0.25 [‡] (0-1.62)
6	HCAM(+) Total	102	0.29±0.84 [†] (0-6.43)

Data expressed as mean±standard deviation(range)

Abbreviations : HCAM, histologic chorioamnionitis; F, funisitis; FA, funisitis/amnionitis

*P<0.05, compared with group 1; [†]P<0.05, compared with group 2; [‡]P<0.05, compared with group 4

병리학적으로는 조직학적 용모양막염과 제대 혈관염의 빈도가 높았으나(P=0.000, P=0.000), 제대 혈관염의 중증도 차이는 없었다. 단독으로 용모-탈락막염만 있었던 경우의 빈도는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

조직학적 용모양막염은 조산을 일으키는 주요 요인 중의 하나로, 만삭아에서는 대략 10-15%에 불과하나, 초극소 저출생 체중아에서는 약 50-70%까지 흔하게 관찰된다^{4, 20, 21}. Salafia 등

Table 3. Diagnostic Indices of C-Reactive Protein Levels in the Peripheral Blood at Birth in the Identification of Histologic Chorioamnionitis and Funisitis

Groups	Cut-off value (mg/dL)	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value
HCAM (-) vs. HCAM (+)	0.03	0.55	93.00	15.69	0.2684
HCAM (-) vs. F (+)	0.02	0.74	93.90	53.06	<0.0001
HCAM (-) vs. F (-)	0.03	0.57	93.90	20.75	0.1559
HCAM (-) vs. FA (+)	0.02	0.74	93.90	53.45	<0.0001
F (+) vs. F (-) in HCAM (+)	0.02	0.68	79.25	53.06	0.002
FA (+) vs. FA (-) in HCAM (+)	0.02	0.71	86.36	53.45	0.000

AUC, area under receiver operating characteristic curve
 Abbreviations : HCAM, histologic chorioamnionitis; F, funisitis; FA, funisitis/amnionitis

Table 4. Clinical Characteristics and Placental Pathologic Findings of the Study Subjects According to C-Reactive Protein Levels in the Peripheral Blood at Birth

Clinical characteristics	Total patients (n=187)		P value
	CRP<0.02 mg/dL (n=144, 77%)	CRP≥0.02 mg/dL (n=43, 23%)	
Perinatal characteristics			
Male (%)	71 (49)	22 (51)	NS
Cesarean section (%)	87 (60)	21 (49)	NS
Gestational age* (wks)	28.6±2.6	28.1±2.6	NS
Birth weight* (g)	1,205±379	1,167±423	NS
Apgar score (1 min)*	4.6±2.1	4.3±1.9	NS
Apgar score (5 min)*	7.3±1.4	7.0±1.5	NS
CRIB II score*	8.0±6.0	8.6±4.8	NS
Maternal condition			
Maternal age* (yrs)	31.1±4.1	31.2±3.9	NS
PPROM (≥24 hrs) (%)	53 (37)	18 (42)	NS
Duration of PPROM* (hrs)	11.0±15.0	13.1±18.2	NS
Clinical chorioamnionitis (%)	6 (4) [†]	16 (37)	0.000
Postnatal complications			
Proven early sepsis (%)	3 (2) [†]	6 (14)	0.006
RDS at birth (%)	76 (53)	28 (65)	NS
BPD (/survived till PCA 36 wks) (%)	42/123 (34)	15/34 (44)	NS
Significant PDA (%)	34 (24)	15 (35)	NS
IVH (Gr≥II) (%)	25 (17)	8 (19)	NS
Pulmonary hemorrhage (%)	11 (8)	3 (7)	NS
Duration of O ₂ therapy* (days)	26.8±30.7	41.0±95.0	NS
Duration of CV or HFV* (days)	8.7±14.5	11.6±20.2	NS
Expired (%)	18 (13)	9 (21)	NS
Placental pathologic findings			
Presence of HCAM (%)	64 (44) [†]	38 (88)	0.000
Presence of funisitis (%)	23 (16) [†]	26 (60)	0.000
Grade 1-2 (%)	7 (30)	9 (35)	NS
Grade 3-4 (%)	16 (70)	17 (65)	NS
Presence of isolated chorio-decidualitis (%)	37 (26)	7 (16)	NS

*Data expressed as mean±standard deviation
 Abbreviations : NS, not significant; HCAM, histologic chorioamnionitis; CRP, C-reative protein; CRIB, clinical risk index for babies; PPROM, preterm premature rupture of membranes; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PCA, post-conceptional age; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; CV, conventional ventilation; HFV, high-frequency ventilation

7)의 진단 기준을 따르자면 양막, 용모-탈락막, 그리고 제대 혈관 중 어느 하나만 일정 수준 이상의 급성 염증 반응이 있으면 조직학적 용모양막염이라고 진단할 수가 있다. 서론에서 언급했지만,

상행성 세균 감염에 의한 자궁 내 염증은 일반적으로 용모-탈락막에서 시작하여 염증이 심해질수록 양막 및 양막강으로 진행하고 마지막 단계로 제대 혈관을 침범하여 태아 염증 반응을 유발

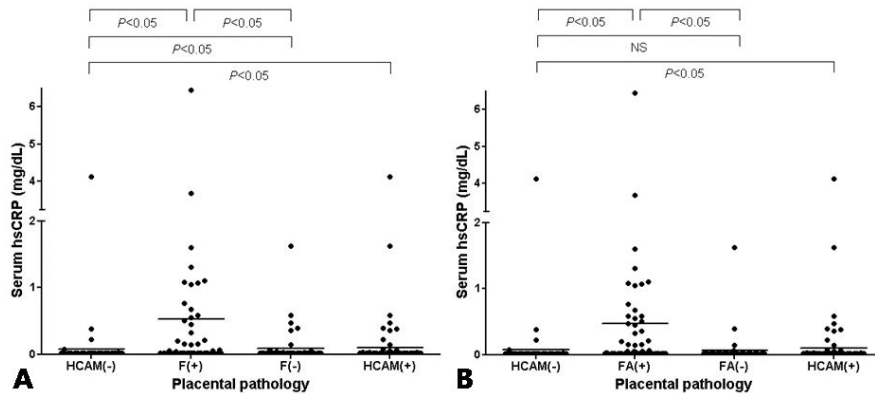


Fig. 1. Graphs show CRP levels in the peripheral blood at birth of the study group in classification 1 [A; comparisons among HCAM (-), F (+), F (-), and HCAM (+)] and classification 2 [B; comparisons among HCAM (-), FA (+), FA (-), and HCAM (+)]. CRP levels were significantly higher in HCAM (+), F (+), F (-), and FA (+) groups than in the HCAM (-) group, but were not significantly different between FA (-) and HCAM (-) groups. In addition, CRP levels were significantly higher in the F (+) and FA (+) groups than in the F (-) and FA (-) groups, respectively.

한다. 따라서 조직학적 용모양막염은 실제로는 발생 부위와 진행 단계에 따른 다양한 질환군을 포함한 병리학적 진단명이라고 할 수 있다⁶⁾. 많은 경우에 자궁 내 염증 반응은 용모-탈락막에 국한 되는데, 이러한 단독적인 용모-탈락막염이 산모와 태아에 주는 염증의 강도는 상대적으로 약할 것으로 추정된다. 이에 반해 양막염은 Park 등¹⁵⁾이 보고했듯이 태아 염증 반응과는 별개로 산모 염증 반응이 가장 진행된 단계로 용모-탈락막염이 단독으로 있는 경우보다 더욱 강력한 자궁 내 염증 반응을 유발한다. 태반 염증이 더욱 진행된 단계로 태아 염증 반응을 반영하는 제대 혈관염이 동반된 경우 이는 더욱 뚜렷한 양상을 보인다^{5, 14, 15)}. 본 연구에서는 조직학적 용모양막염을 제대 혈관염이 있는 군과 없는 군, 제대 혈관염 또는 양막염이 있는 군과 단독으로 용모-탈락막염만 있는 군의 두 가지로 분류하여 각 군들을 비교, 분석하였다. 이러한 분류를 통해 특히 조직학적 용모양막염의 가장 초기 단계라고 할 수 있는 용모-탈락막염과 가장 진행된 단계라고 할 수 있는 제대 혈관염의 염증 수준이 급성 염증 반응이 있을 때 증가하는 출생 시 말초 혈액 CRP를 통해 어떻게 반영되는지 알고자 하였다.

본 연구에서 가장 주목할 만한 결과는 제대 혈관염이나 양막염이 있을 경우, Yoon 등¹⁴⁾이나 Park 등¹⁵⁾의 제대 혈액에서의 연구 결과와 마찬가지로 말초 혈액에서도 CRP 농도가 뚜렷하게 상승하였고, 단독으로 용모-탈락막염만 있는 경우는 조직학적 용모양막염이 없었던 경우와 말초 혈액 CRP 농도의 차이가 없었다는 점이다. 그 외에 양막염만 있었던 경우와 직접 비교해보지는 않았으므로 통계적인 유의성은 알 수 없지만, 제대 혈관염이 동반된 경우 가장 말초 혈액 CRP 농도가 높았다는 점이 특징적인 결과였다. 이와 같은 연구 결과를 통해 예측할 수 있는 몇 가지 사실은, 첫째로, 조직학적 용모양막염의 진행 단계에 따른 자궁 내 염증의 진행이 말초 혈액 CRP농도에 정량적으로 반영될 수

있고, 둘째로, 이에 따라 자궁 내 염증 반응을 예측하는데 말초 혈액 CRP 농도 측정이 제대 혈액 CRP 측정을 대체하는 것이 가능할 수도 있으며, 셋째로, 용모-탈락막염은 조직학적 용모양막염의 초기 단계이기는 하지만 실제로 뚜렷한 자궁 내 염증 반응을 유발하기 어려울 것이라는 점 등이다. 따라서 일반적인 조직학적 용모양막염과는 달리 조직학적 용모양막염의 일부인 용모-탈락막염은 실제적으로 미숙아의 주산기 합병증이나 출생 후 임상 경과에 영향을 주기 어려울 것이다^{1, 2, 5, 8-10)}. 본 연구에서 단독으로 용모-탈락막염만 있었던 환자는 총 44명으로 전체 조직학적 용모양막염 환자의 무려 43%를 차지하였다. 이와 같이 단독적인 용모-탈락막염이 많은 비중을 차지하기 때문에 조직학적 용모양막염과 주산기 합병증의 관련성에 관한 결과를 도출하는데 단독적인 용모-탈락막염의 비율이 큰 변수로 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

추가적으로 실제적으로 말초 혈액 CRP 농도가 조직학적 용모양막염의 진행 단계를 예측하는데 얼마나 진단적 가치를 가지고 있는지 살펴보았다. 제대 혈관염이나 양막염이 있었던 경우를 감별하기 위한 경우, 말초 혈액 CRP 농도는 cut-off 값 0.02 mg/dL에서 진단적 가치가 있었다. 이 값은 Yoon 등¹⁴⁾이 제대 혈관염의 감별 진단에 사용한 제대 혈액 CRP 농도의 cut-off 값과 동일한 농도이다. 다만, Yoon 등의 연구에서는 이 cut-off 값에서 감별 진단의 민감도 62%, 특이도 83%로 본 연구 결과에 비해 민감도는 낮으나 특이도는 훨씬 높았다. 하지만, 비교군의 분류 방식의 차이, 재태기간 등 연구 대상의 포함 기준(inclusion criteria)의 차이가 있기 때문에 두 연구 결과를 직접 비교하는 것은 무리가 있을 것이다. 아무리 출생 직후 채혈했다고 하더라도 말초 혈액의 경우 제대 혈액에 비해 아무래도 자궁 내 염증 반응의 반영 정도가 낮을 수밖에 없을 것으로 생각된다. 따라서 조직학적 용모양막염이 있더라도 말초 혈액 CRP 농도가 올라가지

않은 경우가 많을 것이고, 말초 혈액 CRP 농도가 올라간 경우는 실제로는 보다 심한 자궁 내 염증 반응이 있었을 것으로 추정할 수 있다. 이러한 사실들이 본 연구 결과에서 상대적으로 말초 혈액 CRP 측정의 민감도가 높고 특이도가 낮았던 이유를 어느 정도 설명할 수 있을 것이다.

PPROM은 미숙아를 분만하는 산모의 약 30-40%에서 발생하고, PPROM이 발생한 산모의 약 30%에서 양수 내에서 세균이 동정되며, 태아의 약 50%에서 태아 염증 반응이 나타난다고 보고된 바 있다. 또한, 일반적으로 조직학적 용모양막염이 있는 경우에 PPROM의 발생 빈도가 높다고 알려져 있다(22-24). 본 연구에서는 조직학적 용모양막염이 있는 경우와 없는 경우에 24시간 이상 PPROM의 빈도 차이는 없었으나, 제대 혈관염이나 양막염이 있었던 경우에는 특징적으로 그 빈도가 유의하게 높았다. 본 논문의 표에 표시되지는 않았으나, 24시간 이상 PPROM이 있었던 경우, 조직학적 용모양막염이 있었던 군에서 제대 혈관염의 상대 위험도는 4.1배(95% 신뢰구간, 1.769-9.537), 제대 혈관염 또는 양막염의 상대 위험도는 3.9배(95% 신뢰구간, 1.629-9.352)에 달했다. 이것은 PPROM이 조직학적 용모양막염 중에서도 특히 제대 혈관염이나 양막염의 위험인자일 가능성을 시사한다. 그 외에 태반의 조직학적 소견에 따른 제태기간과 출생체중, 그리고 주산기 합병증의 빈도에 유의한 차이는 없었다. 이는 자궁 내 염증 반응이 신생아의 각종 주산기 합병증의 선행 요인으로 작용하여 조기 발현 신생아 패혈증을 비롯한 각종 뇌 및 폐 질환의 발생에 영향을 줄 수도 있다는 기존의 연구 결과들과는 다소 다른 결과이다^{1, 2, 5, 8-10}). 특히 본 연구 결과와는 달리 국내외의 몇몇 다른 연구들은 보통 태반에 염증이 있을 때 제태기간이 평균 1주 정도 짧았다고 보고한 바 있다^{15, 24-26}). 이러한 연구 결과의 차이는 아마도 연구 규모의 차이나 포함 기준 또는 제외 기준의 차이에서 비롯되었을 것이라고 생각된다.

본 연구에서 말초 혈액 CRP 농도가 cut-off 값 이상으로 증가되었을 때 임상적 용모양막염, 확진된 조기 발현 패혈증, 조직학적 용모양막염, 그리고 제대 혈관염의 빈도가 뚜렷이 증가하였는데, Yoon 등¹⁴)도 비슷한 연구 결과를 보고한 바 있다. 특히 전체 연구 대상 환자 중 제대 혈관염이 있었던 환자의 비율은 26% (187명 중 49명)에 불과하였으나, 말초 혈액 CRP 농도가 0.02 mg/dL 이상이고 제대 혈관염이 있었던 환자의 비율은 60% (43명 중 26명)에 달했다($P=0.000$). 주목할 점은 비록 말초 혈액 CRP 농도가 0.02 mg/dL 이상인 군에서 확진된 조기 발현 패혈증의 빈도가 상대적으로 높기는 했으나, 말초 혈액 CRP 농도가 상승된 환자의 수에 비해 세균 동정이 이루어진 확진된 조기 발현 패혈증 환자의 수가 절대적으로 매우 적다는 사실이다. 기존의 세균 배양 검사가 세균 감염의 일부만을 증명할 수 있다고 알려져 있기 때문에 출생 후 환자에서 세균이 동정되지 않거나 동정되기 전이라도 출생 직후 말초 혈액 CRP 농도 증가와 임상 증상을 통해 조기 치료를 하는 것이 타당하다고 생각된다. 또 한 가지 주목할 점은 말초 혈액 CRP 농도가 0.02 mg/dL 이상인 군에

서 확진된 조기 발현 패혈증의 빈도가 높았으나, 태반의 병리학 적 소견에 따른 확진된 조기 발현 패혈증 빈도의 유의한 차이는 없었다는 점인데, 연구 대상을 충분히 늘리면 의미있는 결과가 나올 수도 있다고 추정된다. 그 외에 cut-off 값 이상의 말초 혈액 CRP 증가와 다른 임상적 특징과는 유의한 상관성이 없었다. 따라서 보정을 하지 않은 단순 비교를 통해 볼 때, 말초 혈액 CRP 농도 증가만으로는 자궁 내 염증이나 태아 염증 반응의 반영 외에 직접적으로 주산기 합병증이나 임상 경과를 예측하는 것은 어려울 것 같다.

요약하자면, 제태기간 32주 미만의 조산아에서 출생 직후 말초 혈액의 high sensitivity CRP 농도는 제대 혈관염이나 양막염이 있는 경우에 많이 증가하였고, 용모-탈락막염이 단독으로 있는 조직학적 용모양막염에서는 증가하지 않았다. 제대 혈관염이나 양막염을 감별하는 데 있어, 말초 혈액 CRP의 cut-off 값을 0.02 mg/dL로 정하였을 때 높은 민감도의 진단적 가치를 보였다. 전체 연구 대상에서 말초 혈액 CRP 농도가 0.02 mg/dL 이상인 경우 임상적 용모양막염, 확진된 조기 발현 패혈증, 조직학적 용모양막염, 제대 혈관염의 빈도가 높았다. 결론적으로, 제태기간 32주 미만의 조산아에서 출생 직후 말초 혈액 CRP 농도는 주로 태반의 염증이 어느 정도 진행되어 제대 혈관염이나 양막염까지 진행했을 때 증가하여 조직학적 용모양막염의 진행 정도를 잘 반영하였고, 제대 혈관염이나 양막염의 감별 진단에 어느 정도 진단적 가치가 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 조산아에서 출생 직후 말초 혈액의 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 농도가 자궁 내 염증의 침범 부위 또는 진행 정도에 따라 어떻게 달라지는 지 알아봄으로써 출생 직후 말초 혈액 CRP 측정의 임상적 의의와 유용성에 대해 연구하고자 하였다.

방법: 2005년 9월부터 2009년 4월까지 동국대학교 일산병원에서 출생하여 신생아 중환자실에 입원한 제태기간 32주 미만의 조산아 187명을 연구 대상으로 했다. 연구 대상을 'no histologic chorioamnionitis' [HCAM (-), 85명]군과 'histologic chorioamnionitis' [HCAM (+), 102명]군으로, 다시 HCAM (+)군을 'funisitis' [F (+), 49명]군과 'no funisitis' [F (-), 53명]군 및 'funisitis/amnionitis' [FA (+), 58명]군과 'isolated chorio-decidualitis' [FA (-), 44명]군으로 분류하였다. 출생 직후 말초 혈액의 high sensitivity CRP 농도를 측정하여 각 군 간에 비교하였다.

결과: HCAM (+)군, F (+)군, F (-)군, FA (+)군의 말초 혈액 CRP 농도는 모두 HCAM (-)군에 비해 높았으나(평균=0.29 vs. 0.06 mg/dL; 0.52 vs. 0.06; 0.07 vs. 0.06 mg/dL; 0.46 vs. 0.06 mg/dL, $P<0.05$), FA (-)군의 경우는 HCAM (-)군과 유의한 차이가 없었다. 또한, F (+)군과 FA (+)군의

말초 혈액 CRP 농도는 각각 F (-)군 및 FA (-)군보다 높았다 (평균=0.52 vs. 0.07 mg/dL; 0.46 vs. 0.05 mg/dL, $P<0.05$). HCAM (-)군과 F (+)군, HCAM (-)군과 FA (+)군을 감별하기 위한 경우, 말초 혈액 CRP 농도의 cut-off 값을 0.02 mg/dL으로 정하였을 때 민감도와 특이도는 모두 94% 및 53%였다($P<0.0001$). 또한, F (+)군과 F (-)군, FA (+)군과 FA (-)군을 감별하기 위한 경우, 말초 혈액 CRP 농도의 cut-off 값을 0.02 mg/dL으로 정하였을 때 민감도는 각각 79%와 86%, 특이도는 모두 53%였다($P<0.002$, $P=0.000$). 말초 혈액 CRP 농도가 0.02 mg/dL 이상인 경우, 임상적 용모양막염, 확진된 조기 발현 폐혈증, 조직학적 용모양막염, 제대 혈관염의 빈도가 높았다.

결론: 재태기간 32주 미만의 조산아에서 출생 직후 말초 혈액 CRP 농도는 태반의 염증이 제대 혈관염이나 양막염까지 진행했을 때 유의하게 증가하여 조직학적 용모양막염의 진행 정도를 잘 반영하였고, 제대 혈관염이나 양막염의 감별 진단에 어느 정도 진단적 가치가 있을 것으로 생각된다.

References

- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:553-84.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
- Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, Vallerand D, Usher R. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol* 2005;22:155-9.
- Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:296-301.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1124-9.
- Hollander D. Diagnosis of chorioamnionitis. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:816-25.
- Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;73:383-9.
- Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. *JAMA* 2000;284:1417-24.
- Dammann O, Leviton A, Bartels DB, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns. Are they related? How? Why? *Biol Neonate* 2004;85:305-13.
- Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F218-25.
- Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984;29:311:1413-8.
- Salzer HR, Genger H, Muhar U, Lischka A, Schatten C, Pollak A. C-reactive protein: an early marker for neonatal bacterial infection due to prolonged rupture of amniotic membranes and/or amnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:365-7.
- Miyano A, Miyamichi T, Nakayama M, Kitajima H, Shimizu A. Differences among acute, subacute, and chronic chorioamnionitis based on levels of inflammation-associated proteins in cord blood. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:513-21.
- Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:85-90.
- Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications. *Placenta* 2009;30:56-61.
- Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003;361:1789-91.
- Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intra-amniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In : Volpe JJ, editor. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2008:541.
- Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985;65:11-6.
- Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;13:319:972-8.
- 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.
- Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:167-72.
- Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1357-65.
- Jo HS, Kim BI, Choi CW, Park JD, Kim CJ, Choi JH. The effect of histologic chorioamnionitis on the development of respiratory distress syndrome and chronic lung disease in preterm infants. *Korean J Pediatr* 2004;47:150-6.
- Holcroft CJ, Askin FB, Patra A, Allen MC, Blakemore KJ, Graham EM. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2010-5.