

## 질 세척액의 $\beta$ -hCG치를 이용한 조기양막파수의 진단

계명대학교 의과대학 산부인과학교실  
강석선 · 윤성도

### 서 론

조기양막파수는 진통 전에 양막이 파수되는 경우로서 전 분만의 4.5~7.5%를 차지하며(Bada et al., 1977; Favez et al., 1978; Daikoku et al., 1981) 만기 임신 이전에 조기양막파수가 발생하는 경우는 전체 임신의 1%를 차지하며(Christensen et al., 1976; Evaldsen et al., 1980; Graham et al., 1982), 조기양막파수가 다음 임신에 생길 수 있는 재발율은 21%까지 보고되고 있다(Naeye, 1982).

조기양막파수로 인하여 조산, 모체 및 신생아 감염, 태아곤란증, 태아발육 장애 및 제왕절개술의 빈도의 증가등 주산기 합병증을 야기시킬 수 있으므로 정확한 진단이 선행되어야 한다. 조기양막파수 진단을 위해서는 병력 청취, 이학적 검사 및 nitrazine test가 주로 사용되고 있으나, 진단의 정확도를 높이기 위해 질 분비물의 프로락틴(prolactin), 알파-태아단백(alpha-fetoprotein), 태아 fibronectin(fFN), insulin-like growth factor-binding protein-1등을 이용한 생화학적 방법들이 최근에 보고되고 있다(Huber et al., 1983; Lockwood CJ et al., 1994).

프로락틴(prolactin)과 알파-태아단백(alpha-fetoprotein)은 조기 양막파수가 된 임신부와 조기양막파수가 일어나지 않은 임신부에서 값이 중복되므로 조기 양막파수 진단에 유용하지 않으며(Huber et al., 1983). 태아 fibronectin(fFN)은 진단적 가치는 높으나 조기 진통이 있으면서 양막파수가 일어나지 않은 임신부 중 약 50%에서 질 분비물 속에 나타날 수 있으므로 조기

양막파수의 진단에는 부적합하며(Lockwood et al., 1991), insulin-like growth factor-binding protein-1은 높은 특이도(92.6%)와 낮은 민감도(74.4%)로 인하여 진단적 의의에 대해 논란이 되고 있다(Lockwood CJ et al., 1994).

융모성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, 이하는 hCG)은 약 2000~70.000mIU/ml의 농도로 모체의 혈액, 소변 그리고 양수에 존재하며, 자궁경부 분비선에서 소량 분비되므로, 조기양막파수시 질 세척액의 hCG치가 증가하게 된다는 점을 이용하여 그 값을 측정한 결과, 임신 제 이분기와 제 삼분기에서 조기양막파수가 된 임신부가 정상 임신부에 비해 질 세척액의 hCG치가 약 44~67배 더 높은 값을 보여 조기양막파수 진단에 유용하다고 보고된 바 있다(Anai et al., 1997).

이에 저자는 질 세척액 내의 베타-융모성선자극호르몬(이하는  $\beta$ -hCG)값의 측정이 조기양막파수시 진단적 의의가 있는지를 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

### 연구대상 및 방법

1997년 10월부터 1998년 7월까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에 내원한 임신 제 삼분기의 임신부 중 20명의 정상 임신부(group I)와 20명의 확인된 조기양막파수 임신부(group II) 그리고 15명의 조기양막파수가 의심되는 임신부(group III)를 대상으로 하였다.

정상 임신부 집단(group I)은 질 분비물이 없고 nitrazine test에 음성을 나타내며 자궁경부와 질 내에 혈성 분비물이나 혈액이 보이지 않는 경우이다.

확인된 조기양막파수 집단(group II)은 자궁경관에서 나오는 또는 질 내에 고여 있는 분비물이 보이고, nitrazine test에 양성을 나타내며 양막파수 후 6시간 이내로 혈성 분비물이나 혈액이 자궁경부나 질 내에 보이지 않는 경우이다.

조기양막파수가 의심되는 집단(group III)은 자궁경관에서 양수의 누출 유무가 확실치 않은 경우로 질 내에 고여있는 분비물은 없으나, nitrazine test에 양성을 보이고 혈성 분비물이나 혈액이 자궁 경부나 질 내에 보이지 않는 경우이다.

각 집단의 후 질원개에 멸균된 식염수 3ml를 5ml의 멸균된 주사기에 담아 후 질원개를 세척한 후 흡입하여 실온에서 5분간 원심분리(1500 회전/분)한 후 검사시 까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 보관한 후,  $\beta$ -hCG는 혈청 면역학적 방법(ABBOTT CO. IMX, detection limit : 0.00 mIU/ml)으로 측정하였다.

결과는 Mann-Whitney U test로 정상 임신부 집단(group I)과 확인된 조기양막파수 집단(group II), 정상 임신부 집단(group I)과 조기양막파수가 의심되는 집단(group III)을 각각 비교하여 성적을 얻었으며,  $P < 0.05$  이하를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

저자는 임신 제 삼분기의 임신부를 정상 임신부 집단(group I), 확인된 조기양막파수 집단(group II), 조기양막파수가 의심되는 집단(group III)으로 분류하였으며, 각 집단의 임신 주수별 분포는 Table 1과 같다.

Table 1. Composition of 3 groups

Gestational age (weeks)	Group I Number(%)	Group II Number(%)	Group III Number(%)
32 - 33	1 ( 5%)		
34 - 35		1 ( 5%)	1 ( 6.67%)
36 - 37	2 (10%)	4 (20%)	2 (13.33%)
38 - 39	10 (50%)	8 (40%)	7 (46.67%)
40 - 41	8 (40%)	6 (30%)	5 (33.33%)
Total number	20	20	15

Group I (N=20) : Normal

Group II (N=20) : Confirmed PROM

Group III (N=15) : Suspicious PROM

$\beta$ -hCG치는 정상 임신부 집단(group I)에서 중간값은 30.99mIU/ml(범위 : 0.32~209.89mIU/ml)이며 확인된 조기양막파수 집단(group II)에서 중간값은 188.61 mIU/ml(범위 : 29.65~2095.00mIU/ml)이고 조기양막파수가 의심되는 집단(group III)에서 중간값은 69.63mIU/ml(범위 : 4.76~349.56mIU/ml)이며, 각 집단의  $\beta$ -hCG 값의 분포는 Fig. 1과 같다.

정상 임신부 집단(group I)과 확인된 조기양막파수 집단(group II), 정상 임신부 집단(group I)과 조기양막파수가 의심되는 집단(group III)을 각각 비교하였을 때 통계학적 유의성이 있었으며 그 성적은 Table 2와 같다.

확인된 조기양막파수 집단(group II)에서  $\beta$ -hCG치에 따른 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)는 Table 3과 같으며, 조기진단이 필요한 선별검사로서 민감도가 높은 60mIU/ml을 한계치(threshold value)로 정하였을 때, 민감도(sensitivity)는 95.0%, 특

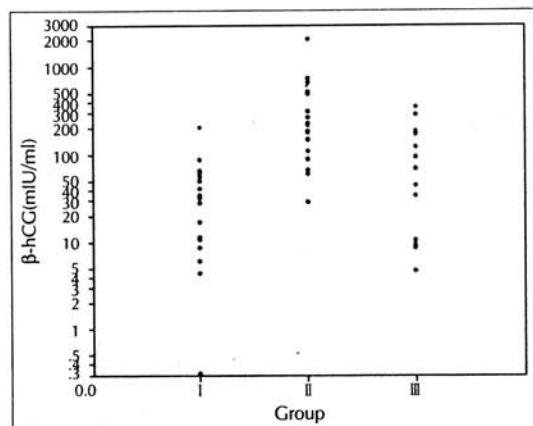


Fig. 1. Distribution of  $\beta$ -hCG levels in 3 groups. Group I (N=20) : Normal, Group II (N=20) : Confirmed PROM, Group III (N=15) : Suspicious PROM.

Table 2.  $\beta$ -hCG median values of vaginal washing fluid

	Mean	Range	P value
Group I	30.99	0.32- 209.89	
Group II	188.61	29.65-2095.00	$p=0.001^{1)}$
Group III	69.63	4.76- 349.56	$p=0.033^{2)}$

( $p$  value  $< 0.05$  : statistically significant, Mann-Whitney U test)(단위 : mIU/ml)

1), 2) : Compared with group I

Group I (N=20) : Normal

Group II (N=20) : Confirmed PROM

Group III (N=15) : Suspicious PROM

**Table 3.** Threshold values for diagnostic values of vaginal  $\beta$ -hCG levels

	Cutoff value(mIU/ml)				
	150	100	80	60	40
Sensitivity	75.00	80.00	85.00	95.00	95.00
Specificity	95.00	60.00	90.00	80.00	65.00
Positive predictive value	93.75	94.12	89.47	82.60	73.08
Negative predictive value	79.17	82.61	85.71	94.12	92.86
Accuracy	85.00	87.50	87.50	87.50	80.00

Data presented as percentages

이도(specificity)는 80.0%, 양성예측치(positive predictive value)는 82.6%, 음성 예측치(negative predictive value)는 94.12% 그리고 정확도(accuracy)는 87.5%였으며(Table 3) 확인된 조기양막파수 집단에서 정확도는 80% 이상으로 진단적 가치가 있었다. 그러나 조기양막파수가 의심되는 집단(group III)에서는 양막파수의 유무를 확인할 수 없기에 민감도, 특이도, 정확도는 구할 수가 없었다.

## 고 찰

조기양막파수 진단은 병력 청취, 이학적 검사, nitrazine test를 종합할 때 93%까지 진단이 가능하다고 보고되고는 있으나(Smith, 1976), 병력 청취와 이학적 검사가 모호한 경우 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 nitrazine test는 가음성과 기양성의 결과를 나타낼 수 있으므로, 보다 정확한 진단을 위한 방법이 요구되고 있다.

질 내의 정상 pH는 4.5~5.5인데 비해 양수의 pH는 7.0~7.5로서 조기양막파수시 nitrazine paper는 짙은 남색으로 변하게 된다. 그러나 소변, 혈액, 질 내 감염으로 질 내의 pH에 변화가 올 수 있어 nitrazine test는 12.7%의 위음성을, 16.2~22%의 위양성을 나타낼 수 있다(Garite and Gocke, 1990 : Arias, 1993).

침습적 방법으로서 멀균된 식염수 1ml에 5% 형광나트륨을 혼합하여 양막 내에 주입한 후 질 내에 탐폰(tampon)을 넣어 확인하는 방법이 있으나, 부작용으로 오심, 구토가 나타날 수 있으며, 심한 경우에는 알러지 반

응으로 사망에 이른 경우도 보고되고 있으며(Smith, 1976), 양수경 검사는 자궁경부를 통해 양막을 직접 보는 방법이나 감염의 가능성을 제공한다는 단점이 있다(Arias, 1993).

Diamine oxidase는 탈락막(decidua)에서 생산되는 효소로 양수 내에 확산되어 있으므로 질 내에서 paper strip을 사용하여 조기양막파수를 진단하나 복잡한 검사 과정으로 인하여 널리 사용되지 않는다(Arias, 1993 ; Gaucherand et al., 1995).

이외에 질 분비물을 이용한 조기양막파수진단에 prolactin(Koninkx et al., 1981), human placental lactogen(Huber et al., 1983), 태아 fibronectin, 알파-태아단백( $\alpha$ -FP)(Garite and Gocke, 1990 : Gaucherand et al., 1994)등의 검사법이 있으나 검사의 어려움과 높은 검사 비용등으로 보편화되지 못하고 있다.

hCG는 임신중 태반이나 육모성질환의 합포영양막(syncytiotrophoblast)에서 합성, 분비되며  $\alpha$ -아단위와  $\beta$ -아단위가 비공유적으로 결합되어 있는 분자량 45 kD의 당단백 호르몬으로서,  $\alpha$ -아단위는 황체형성호르몬(lutenizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH), 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)과 동일한 구조를 가지나  $\beta$ -아단위는 구별되는 구조를 나타낸다. hCG는 모체의 혈액, 소변과 양수에 존재하며 자궁경부 분비선에서도 소량 분비되고 있다(Anai et al., 1997).

hCG의 혈청내 농도는 임신 8~12주에 최고치(중간값 :  $53,715 \pm 3,574$ mIU/ml)를 나타내며 이후 감소하다가 임신 18주부터 고원기(plateau)(중간값 :  $11,806 \pm 1,250$ mIU/ml)상태를 나타내며, 현재 임신 초에 정상 임신 유무를 진단하는데 주로 이용되고 있다(Braunstein et al., 1976). 양수에서는 임신 8~10주에 최고치(중간값 :  $68,100 \pm 8,422$ mIU/ml)를 보이며 이후 감소하여 임신 18주부터 고원기 상태( $2,005 \pm 260$ mIU/ml)를 유지한다. 고원기 상태 동안 혈청내 hCG 값이 양수의 중간값보다 더 높다. 실제 제대 혈액에서는 hCG치는 낮으며, 이는 태반을 통해 직접적인 확산으로 양수 내에 있게 되기 때문이다. 임신 12주가 지나면서 합포영양막(syncytiotrophoblast)이 hCG를 분비하는 능력이 감소하여 hCG치는 감소하게 된다(KL-

etzky et al., 1985).

Anai 등은(1997) 조기양막파수시 질 세척액의 hCG 치가 증가된다는 점을 이용하여 한계치를 50mIU/ml로 정하여 조기양막파수를 진단하였을 때, 임신 제 이분기에서 민감도는 100%, 특이도는 91.8%, 정확도는 94.1%의 결과를 얻었으며, 임신 제 삼분기에서는 민감도는 100%, 특이도는 96.5%, 정확도는 97.2%의 결과를 얻었다고 보고하고 있다.

Marrs 등(1981)은  $\beta$ -hCG는 전체 hCG에 대해 일정한 비율을 차지하며, 다른 호르몬과 교차반응을 한다고 보고하였으므로, 교차반응을 줄이기 위해 질 세척액의  $\beta$ -hCG치를 조기양막파수를 진단하는데 이용하였고, 혈청내 hCG값이 양수의 중간값보다 높게 유지되므로 표본을 정할 때 질내에 혈성 분비물이나 혈액이 있는 경우는 제외하였다. 본 연구에서 한계치가 60~100 mIU/ml에서는 민감도와 특이도가 모두 80% 이상이었으나 조기양막파수 진단의 선별검사(screening test)로서 민감도가 높은 값인 60mIU/ml을 한계치로 정하여 민감도는 95.0%, 특이도는 80.0%, 정확도는 87.5%의 결과를 얻었다.

결론적으로 질 세척액의  $\beta$ -hCG치의 측정은 조기양막파수 진단에 유용하며, 향후에 많은 표본을 중심으로 한계치가 정해질 때, 그 이용 가치는 더 높아질 것으로 사료된다.

## 결 론

임신 제 삼분기의 임신부에서 조기양막파수를 진단하기 위하여 질 세척액의  $\beta$ -hCG를 이용하여 본 연구를 시행하였다.

1997년 10월부터 1998년 7월까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에 내원한 임신 제 삼분기 임신부 중 자궁 경부와 질 내에 육안적으로 혈액이나 혈성 분비물이 보이지 않는 20명의 정상 임신부(group I), 20명의 양막파수 후 6시간 이내에 확인된 조기양막파수 임신부(group II)와 15명의 조기양막파수가 의심되는 임신부(group III)에서 후 질원개를 멀균된 식염수 3ml로 세척하여  $\beta$ -hCG치를 비교하였다.

Group I에서  $\beta$ -hCG치는 중간값이 30.99mIU/ml

(범위 : 0.32~209.89mIU/ml)이었으며 group II에서 중간값은 188.61mIU/ml(범위 : 29.65~2095.0mIU/ml), group III에서 중간값은 69.63mIU/ml(범위 : 4.76~349.56mIU/ml)이었으며, group I과 group II, group I과 group III을 각각 비교할 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.05$ ). Group II에서  $\beta$ -hCG치의 한계치를 60mIU/ml로 정할 경우, 민감도는 95.0%, 특이도는 80.0%, 정확도는 87.5%로 진단적 가치가 있는 것으로 사료된다.

본 연구는 임신 제 삼분기의 임신부에서 질 세척액의  $\beta$ -hCG치가 조기양막파수 진단에 의의가 있음을 보여주었고, 향후 많은 표본에서 구한 한계치가 정해지면 정확한 진단에 큰 도움이 되리라 사료된다.

## References

- Bada HS, Alojipan LC, Andrews BF. Premature rupture of membranes and its effect on the newborn. *Pediatr Clin North Am* 1977 ; 24(3) : 491-500.
- Braunstein GD, Rasor J, Alder D, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976 ; 126 (6) : 678-681.
- Christensen KK, Christensen P, Ingemarsson I, et al. A study of complications in preterm deliveries after prolonged premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1976 ; 48(6) : 670-677.
- Daikoku NH, kaltreider F, Johnson TRB, et al. Premature rupture of membranes and preterm labor : Neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol* 1981 ; 58(4) : 417-425.
- Evaldson G, Lagrelius A, Winiarski J. Premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980 ; 59(5) : 385-393.
- Fayez JA, Hasan AA, Jonas HS, et al. Management of Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1978 ; 52(1) : 17-21.
- Fernando A. Practical guide of high-risk pregnancy and delivery. Mosby Year Book, 2nd Edition 1993, pp101-113.
- Graham RL, Gilstrap LC, Hauth JC, et al. Conservative management of patients with premature rupture of fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1982 ; 59 (5) : 607-610.
- Huber JF, Bischof P, Extermann P, et al. Are vaginal fluid concentrations of prolactin,  $\alpha$ -fetoprotein and

- human placental lactogen useful for diagnosing ruptured membranes? Br J Obstet Gynecol 1983 : 90(12) : 1183-1185.
- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991 : 325(10) : 669-674.
- Lockwood CJ, Wein R, Chien D, et al. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994 : 171(1) : 146-150.
- Oscar AK, Fred R, Susan IB, et al. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1985 : 151(7) : 878-884.
- Pascal G, Suzanne G, Azzam A, et al. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes : Fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydase. Acta Obstet Gynecol Scand 1995 : 74(2) : 118-121.
- Gaucherand P, Guibaud S, Rudigoz RC, et al. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha-fetoprotein in vaginal secretions. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994 : 73 (6) : 456-459.
- Koninckx PR, Trappeniers H, Van Assche FA. Prostaglandin concentration in vaginal fluid : A new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981 : 88(6) : 607-610.
- Richard LN. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. Obstetrics and Gynecology 1982 : 60(1) : 93-98.
- Richard PM, Oscar AK, Daniel RM, et al. Functional capacity of the gonadotrophs during pregnancy and the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1981 : 141(6) : 658-661.
- Roger PS. A technic for the detection of rupture of the membranes. Obstetrics and Gynecology. 1976 : 48 (2) : 172-176.
- Takanobu A, Yuichiro T, Yoshiko H, et al. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1997 : 89(2) : 261-264.
- Thomas JG. Premature rupture of the membranes : The enigma of the Obstetrician. Am J Obstet Gynecol 1985 : 151(8) : 1001-1005.
- Thomas JG, Stephen EG. Diagnosis of preterm rupture of membranes : Is testing for alpha-fetoprotein better than ferning or nitrazine? American Journal of Perinatology 1990 : 7(3) : 276-27.

= Abstract =

**The Efficacy of Vaginal Fluid  $\beta$ -hCG Levels for Detecting  
Premature Rupture of Membranes**

Seok Seon Kang, M.D., Sung Do Yoon, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of medicine, Taegu, Korea*

Premature rupture of membranes(PROM) means the rupture of amniotic membranes at any time prior to labor during the gestational period.

The dilemma of correctly diagnosing rupture of the fetal membranes is well known as the consequences of management based on an incorrect diagnosis.

This study was undertaken to determine if the measurement of  $\beta$ -hCG levels in the vaginal fluid is useful for the diagnosis of premature rupture of membranes.

HCG is synthesized and secreted by the placental syncytiotrophoblast and it is normally found in amniotic fluid, maternal urine and blood.

We used  $\beta$ -hCG for diagnosis of PROM to exclude the cross reaction with other hormones.

After irrigating the posterior vaginal fornix with 3 ml of sterile saline and obtaining vaginal washings, we measured  $\beta$ -hCG levels.

The groups were classified normal group(group I), confirmed PROM group(group II), and suspicious PROM group(group III) during the third trimester.

The median and 95% confidence intervals(CIS) of vaginal fluid  $\beta$ -hCG in each group(normal, confirmed PROM, suspicious PROM group) were 30.99mIU/ml(range : 0.32 – 209.89mIU/ml), 188.61mIU/ml(range : 9.65 – 2095.00mIU/ml), 69.63mIU/ml(range : 4.76 – 349.56mIU/ml).

There was significant difference between normal and confirmed PROM group( $P < 0.05$ ), sensitivity was 95.00%, specificity 80.00%, positive predictive value 82.60%, negative predictive value 94.12%, and accuracy 87.50%, using threshold value of 60mIU/ml.

There was significant difference between normal and suspicious PROM group( $p < 0.05$ ) but the result of the  $\beta$ -hCG was not used in the obstetric decision.

In terms of these results, the  $\beta$ -hCG level in vaginal fluid is a useful marker of PROM during the third trimester.

A new technic is proposed to confirm the diagnosis of rupture of the membranes based on the introduction of  $\beta$ -hCG in vaginal fluid.

**KEY WORDS :**  $\beta$ -hCG, Premature rupture of membranes.