마이크로바이옴 분석에 의한 여성의 질 건강 및 조산 예측의 가능성

허영민¹ · 강미나¹ · 김영주^{1,2}

¹이대목동병원 산부인과

²이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

Vaginal health in women and the possibility of predicting preterm birth through microbiome analysis

Young Min Hur, MD¹ · Mi Na Kang, MD¹ · Young Ju Kim, MD^{1,2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University Mokdong Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: With the recent development of next-generation sequencing technology, the microbiome in the body is being revealed in detail. It is also possible to describe the normal vaginal microenvironment and, more specifically, any changes in pregnancy. Moreover, we present the hypothesis that the microbiome is a contributing factor to preterm birth (PTB).

Current Concepts: High estrogen status stimulates the maturation and proliferation of vaginal epithelial cells and the accumulation of glycogen, which promotes lactic acid production and maintains the vaginal environment at an acidic pH. The vaginas of most premenopausal women are predominantly colonized by *Lactobacillus* which plays an important role in local defense. Recently, it has also been reported that there are several specific types of *Lactobacillus* species, while other anaerobes, including *Gardnerella* and *Atopobium* also coexist in the vagina. Vaginal dysbiosis is defined as various expressions of microorganisms, secretion of specific metabolites, and changes in pH. During pregnancy, a multitude of microbiome changes occur in the oral cavity, gut, vagina, and placenta. The risk of PTB increases if the microbiome changes to one of dysbiosis. It is possible to analyze the characteristic microbiome composition related to PTB and to develop biomarkers predicting PTB. It is necessary to educate patients based on these findings.

Discussion and Conclusion: Microbiome analysis has contributed significantly to understanding the association between women's vaginal health and PTB. Continued research will also contribute to public health by assisting in the prediction and prevention of PTB.

Key Words: Microbiota; *Lactobacillus*; Dysbiosis; Preterm birth

Received: November 26, 2021 Accepted: December 7, 2021

Corresponding author: Young Ju Kim

E-mail: kkyj@ewha.ac.kr

© Korean Medical Association

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 use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

최근 차세대염기서열분석(next generation sequencing) 기술이 발전함에 따라 인간의 몸에 공생하는 미생물의 종류가 자세히 밝혀지고 있다[1]. 마이크로바이옴(microbiome)이란 미생물(microbe)과 생태계(biome) 또는 게놈(genome)

을 합친 말로, 어떤 환경에 생존하고 있는 미생물과 그와 관련된 물질들의 집합, 나아가 그들의 유전정보까지 포함하는 의미를 담고 있다. 체내 미생물들 중 95%는 소화기관에 서식하고 있으며, 이외에도 호흡기, 구강, 피부, 생식기 등에 분포한다[1]. 그 중 특정 박테리아는 여성의 위장관과 생식기 모두에 서식할 수 있으며, 보통 직장에 존재하는 박테리아가 질 내 박테리아 서식의 기원이 된다[2]. 대부분의 가임기 여성의 정상 질 내에는 *Lactobacillus*가 주요 미생물군을 차지한다. 이 *Lactobacillus*는 질 내 환경을 산성화시켜 외부 물질에 대한 국소적 방어에 중요한 역할을 한다. 이런 환경은 높은 에스트로젠(estrogen) 상태와 관련이 있는데, 에스트로젠이 풍부하면 질 상피세포의 성숙 및 증식이 일어나고 글리코겐 축적을 자극하여 젖산 생성 증가 및 질 내 낮은 pH를 유지할 수 있다[3]. 임신 시에도 증가된 에스트로젠으로 인해 질 내 *Lactobacillus*가 우세한 미생물 군집을 이루게 된다[3].

조산은 재태연령 37주 미만에 분만하는 경우를 말하는데, 조산으로 태어난 미숙아는 다양한 장기 시스템의 불완전한 발달을 보이고 특히 조기조산(임신 34주 미만에 분만한 경우)으로 이른 주수에 태어난 미숙아들은 심각한 합병증을 보이기 때문에 이를 막기 위해 조산을 예측하고 예방하는 것은 매우 중요하다[4]. 조산의 원인은 매우 다양하다. 직접적인 원인으로 (1) 양막이 손상되지 않은 자발적인 조기 진통, (2) 특발성 조기양막파수(preterm prelabor rupture of membrane), (3) 산모 또는 태아 상태 이상으로 인한 분만(예, 자궁 내 감염, 출혈, 태반 경색, 자궁경관무력증, 양수과다, 자궁 이상 및 태아 기형 등), (4) 쌍둥이 및 다태아 임신 등이 있다[4]. 그 외 자가면역질환, 임신성 고혈압 등의 심각한 산모의 질병도 조산의 위험을 높인다[4]. 그리고 간접적으로 여러 가지 선행요인과 기여요인, 잠재적인 유전자 변형 및 환경요인도 조산에 영향을 줄 수 있다[4]. 이렇게 조산의 원인은 매우 다양하지만 조산의 40-45%는 자연적인 조기 진통, 30-35%는 조기양막파수로 인한 것으로 이 두 가지 원인이 대부분을 차지한다[5]. 이후, 여러 연구를 통해 조산에 미생물 또한 많이 관여되어 있음을 알 수 있었고, 그 관여의 정도는 조산에 영향을 주지 않을 정도의 경미한 상태부터 조

산을 일으킬 만한 심각한 상태까지 다양하다. 임신 중 자궁 내 감염의 가장 흔한 경로는 질을 통한 것이고, 그 다음으로 는 혈액을 통한 감염원의 태반 침투이다. 최근 마이크로바이옴 분석 기술의 발달과 함께 임신부의 마이크로바이옴 연구도 활발히 진행되고 있고, 나아가 조산과 관련된 분석결과들을 통해 조산의 원인을 밝히고 조산을 예측, 예방하려는 노력도 행해지고 있다.

마이크로바이옴과 질 건강

질은 매우 역동적인 곳이다. 정자와 생리혈이 지나는 통로이면서, 출산 시에는 아기가 지나는 통로이기도 하다[3]. 질 점막은 자궁경부질액(cervicovaginal fluid)에 의해 지속적으로 윤활되는 점막층으로 덮인 중증 편평 비각질화 상피(stratified squamous non-keratinized epithelium)로 구성되어 있고, 외부 침입 물질에 대한 물리적 및 생화학적 장벽을 형성하고 있다[3]. 더불어 질 내 마이크로바이옴 변화 또한 역동적이며, 여성의 사춘기부터 임신, 폐경에 이르기까지 주로 호르몬 변동과 함께 변화한다[3]. 사춘기와 임신 중에 볼 수 있는 높은 에스트로젠 상태는 질 상피세포의 성숙 및 증식을 일으키고 글리코겐 축적을 자극하여 젖산 생성이 증가하고, 질 내 환경을 낮은 pH로 유지한다[3]. 이는 *Lactobacillus*에게 최적의 환경이며 몸은 이러한 안정적인 미생물 상태(eubiosis)를 유지하려고 한다[3]. 이렇듯 대부분의 가임기 여성의 정상 질 내에는 *Lactobacillus*가 주요 미생물군을 차지하고, 이 *Lactobacillus*는 질 내 환경을 산성화시키며, 외부 물질에 대한 국소적 방어에 중요한 역할을 한다.

Albert Doderlein은 1892년 건강한 가임 여성의 자궁경부질액에서 낮은 pH 환경과 함께 주로 서식하는 그람 양성균을 처음 기술했다[6]. 이 균은 나중에 *Lactobacillus acidophilus* complex로 알려지게 되었고, *Lactobacillus*는 건강한 질 내 미생물군으로 간주되었다[6]. 최근 차세대염기서열분석 기술을 통해 이 *Lactobacillus* 종에는 *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* 및 *Lactobacillus jensenii*가 있음을 자

Table 1. CSTs of vaginal microbiome and metabolite profile in the cervicovaginal fluid

	CST	pH in vagina	Metabolite profile
I	<i>Lactobacillus crispatus</i>	4.0	Lactic acid ↑
II	<i>Lactobacillus gasseri</i>	5.0	
V	<i>Lactobacillus jensenii</i>	4.7	
III	<i>Lactobacillus iners</i>	4.4	
IV	<i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Megasphaera</i>	5.3	
BV	<i>Polymicrobial</i>	>4.5	SCFAs ↑

Lactic acid is abundant when CST I was dominant, but SCFAs are abundant in the BV state. Adapted from Aldunate M, et al. Front Physiol 2015;6:164, according to the Creative Commons license Frontier [6]. CST, community state type; BV, bacterial vaginosis; SCFAs, short chain fatty acids.

세히 밝혀냈고, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera* 등의 혐기성 세균이 질 내 함께 있음을 밝혀냈다[3]. 이 혐기성 세균들은 세균성 질염을 일으킬 잠재력을 지니고 있으나, 평소 *Lactobacillus*가 우세한 질 내 건강한 환경 중에는 젖산과 같은 항균성 박테리오킨(bacteriocin)으로 인해 위의 병원체들의 성장이 억제된다[3,7]. 위 기술을 통해 질 미생물군을 community state type (CST) 5가지로 분류할 수 있었고, CST I, II, III 및 V가 *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* 및 *L. jensenii*를 지배하고, CST IV는 세균성 질염에서 발견되는 것과 비슷한 혼합된 혐기성 세균이 지배하는 상태를 나타냄을 규정하였다(Table 1) [3,6]. 같은 *Lactobacillus*이지만, *L. crispatus* (CST I)는 질 점막의 염증을 유발하지 않고, 병원체로부터 보호의 역할을 가장 잘 수행하는 반면, *L. iners* (CST III)는 eubiosis와 dysbiosis를 왔다 갔다 하며, 종종 염증상태와 관련된다[2]. 대부분의 정상 임신부의 질 내에는 *L. crispatus*가 우세한 미생물 군집을 이룬다[2].

질 내 eubiosis 상태가 무너지면 질 내 세균불균형(vaginal dysbiosis) 상태가 된다. 이는 *Lactobacillus*가 우세한 환경이 무너지고 다양한 미생물이 발현되는 상태로, 대표적으로 세균성 질염이 있다. 세균성 질염의 유병률은 5–70%이고 *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister*, *Bacteroides* 등과 같은 잠재적인 병원성 혼합 혐기성 세균들이 발현한다[3]. 상대적으로 *Lactobacillus*가 고갈되면

서 젖산 생성이 감소되어, 질 내 pH 4.5 이상이 되고, 혐기성 세균에 의해 생성되는 acetate, butyrate, propionate 및 succinate와 같은 단쇄지방산(short chain fatty acid)이 평소와 다른 질 환경을 만든다(Table 1) [3,6]. 일반적으로 무증상이나, 성교 후 또는 생리 중에는 비린내와 같은 악취, 가려움, 불투명한 질 분비물 등의 형태로 증상이 나타날 수 있다. 세균성 질염은 *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, 단순 포진바이러스(herpes simplex virus), 사람유두종바이러스(human papilloma virus) 및 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus)로 인한 성매개 감염 및 골반 염증성 질환, 자궁내막염, 융모양막염 등의 위험을 증가시킨다[3]. 이외에도 세균불균형에는 호기성 질염(aerobic vaginitis), 질 칸디다증(vaginal candidiasis) 및 트리코모나스증(vaginal trichomoniasis) 등이 있다. 호기성 질염은 질 내 *Lactobacillus*의 양이 감소하면서 백혈구가 증가하고 group B streptococcus, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*를 포함한 호기성 장세균이 존재한다[3]. 호기성 질염의 임상적 특징으로는, 적색의 질 점막 염증, 질 내 pH>6, 가려움증, 작열감, 성교통, 비린내가 없는 황색의 끈적한 분비물 등이 있다[3]. 호기성 질염의 유병률은 2–25%이고 임신 중 상행감염이 될 경우 조기양막파수, 조기 진통 및 조산과 같은 심각한 산과적 합병증을 일으킬 수 있으며, 융모양막염의 경우 신생아의 예후에도 영향을 미친다[8].

Figure 1. Microbiome changes during pregnancy. Based on [11-15].

질 내 마이크로바이옴은 인종, 민족에 따라서도 상당한 차이가 있다. 흑인과 히스패닉은 다른 인종에 비해 더 많은 혐기성 박테리아종(CST IV)을 보유하고 세균불균형 시 상대적으로 더 높은 질 내 pH를 나타낸다[3]. 그리고 *L. jensenii*는 아시아인과 백인 여성에서 주로 관찰되는 반면 *L. gasseri*는 흑인 여성에서는 아예 나타나지 않았다[9]. 참고로 세균성 질염의 유병률은 백인 여성 5-15%, 아시아 여성 20-30%, 히스패닉 여성 ~30%, 흑인 여성 45-55%로 추정된다[6]. 흑인 여성의 조산 비율이 매년 백인 및 히스패닉 여성보다 현저히 높고, 특히 임신 32주 이전 출생률은 흑인 여성이 백인과 히스패닉 여성을 합친 것보다도 높았는데[10], 이는 사회경제적 요인이 작용했을 수도 있지만, 인종에 따른 질 내 마이크로바이옴의 다양성도 영향을 미칠 수 있다고 의심해 볼 수 있다.

임신 시 체내 마이크로바이옴의 변화

임신을 하면 체중이 증가하고 호르몬, 대사활동, 면역반응 등이 비임신 여성과 다르게 나타난다. 체내 마이크로바이옴은 이러한 생리학적 변화에 영향을 받고 함께 변화한다(Figure 1) [11-15]. 구강, 장, 질, 및 태반을 포함한 다

양한 산모의 마이크로바이옴에 대한 연구는 활발히 수행되고 있다. 산모의 마이크로바이옴이 임신 결과에 영향을 줄 수 있다는 연구결과들도 밝혀지고 있고 [16,17], 그것은 미생물 자체가 조산을 유도하는 병원체일 수도 있고, 미생물과 관련된 면역반응 또는 대사물질이 조산의 위험성을 높이는 요인일 수도 있다 [4].

먼저, 임신 중 질 내 마이크로바이옴은 에스트로겐의 증가로 *Lactobacillus*가 우세한 환경이 되어 전반적인 알파 다양성(종의 풍부도) 감소 및 eubiosis 상태를 유지한다. 그리고 태대연령에 따

라 질 내 미생물 군집의 조성이 달라지며, 특히 임신 후기에는 비임신 상태의 미생물 군집과 유사한 것으로 나타났다[15]. 대부분의 정상 임신부의 경우 질 내 *L. crispatus*가 우세하나, 조산을 한 산모의 경우, 질 내 *L. crispatus*의 수준이 상당히 낮았다[18]. 임신 중 세균불균형 상태가 되면, *Lactobacillus*는 고갈되고, 질 내 미생물 다양성이 증가하는 일련의 과정들이 일어난다(Figure 2) [11]. 이 미생물들은 elastase, mucinase, sialidase, protease, prolidase 및 collagenase와 같은 단백질 분해 효소의 방출을 통해 질 내 점막 상피세포의 장벽 및 자궁경부 플러그의 분해를 자극할 수 있다[3]. 그리하여 자궁 경관을 통해 미생물들이 침입하여 자궁내로 진입하고 양막을 손상시킨다. 이러한 상행성 감염을 통한 자궁 내 감염은 산모의 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인(cytokine) 및 케모카인(chemokine), 프로스타글랜딘(prostaglandin), matrix metalloproteinases의 분비 자극 및 태아의 부신피질자극 호르몬방출호르몬(corticotropin-releasing hormone)의 분비를 자극하여 자궁 수축, 자궁경부의 리모델링, 막 활성화를 통한 일련의 과정을 통해 조기 진통을 일으키게 된다 [3]. 임신 초기 상행성 자궁 내 감염은 자발적 조기 진통의 약 50%를 차지한다[3]. 또한 조산 산모의 자궁경부질액에서 acetone, ethanol, ethylene glycol, formate, glycolate,

Figure 2. Vaginal microbiome of eubiosis and dysbiosis. Adapted from Ansari A, et al. Int J Mol Sci 2021;22:8145, according to the Creative Commons license MDPI [11]. BV, bacterial vaginosis; SCFAs, short chain fatty acids; LPS, lipopolysaccharide; PTB, preterm birth.

isopropanol, methanol, 그리고 trimethylamine N-oxide와 같은 물질이 만삭 산모에 비해 증가해 있는 것을 알 수 있는데[17], 이는 세균불균형 상태의 질 내 미생물총의 대사활동으로 인한 대사산물이다. 위의 대사체들이 조산의 위험을 증가시킨다는 여러 연구결과들도 있다[11,17].

임신 시 장 내 마이크로바이옴의 구성은 *Actinobacteria* 및 *Proteobacteria*가 우세해지고 알파 다양성이 감소하는 것이 특징이다[19]. 그리고 임신 3삼분기로 갈수록 *Faecalibacterium*의 수가 현저히 감소하는데, 이는 항염 작용을 하는 butyrate를 생성하는 미생물이다[20]. 대사증후군 환자에서 감소하는 양상과 비슷한 것으로 보아, 체중 증가와 관련이 있을 것으로 생각된다[12]. 또한, 임신 중 장 내 미생물은 외부 환경요인(예, 식단, 항생제 등)의 영향을 받는다[12].

임신 중 구강 내 마이크로바이옴은 streptococci, lactobacilli, staphylococci, corynebacteria 등을 포함한 최대 600종의 다양한 균집을 보인다[13]. 비임신부 및 임

신 초기, 중기, 후기의 구강 내 일반적인 세균의 비율을 비교하였을 때, 임신의 모든 단계에서 총 생존균수가 비임신부보다 높았다(특히, 임신 초기에 가장 높게 나타났다)[14]. 그리고 병원성 박테리아 *Porphyromonas gingivalis* 및 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*는 비임신부에 비해 임신 초기 및 중기에 유의하게 많이 나타났다[15]. 또한 칸디다 균의 수치도 임신 중기 및 후기에 비임신 여성에 비해 유의하게 더 높았다[12].

치주질환은 인간의 최대 50%에서 나타나는 가장 흔한 만성 감염 중 하나로 [21], 치주 감염 시 구강 내 세균의 역가가 급격히 증가하고 염증 및 출혈이 동반된다[21]. 더 나아가 균혈증이 발생하면 혈행성 전염의 기회가 높아져 심내막염, 자궁 내 감염을 일으킬 기회가 높아

지기 때문에 예방이 중요한 질환이다. 한 연구에 따르면 조산 산모의 구강 내에서 *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella*가 높게 나타났는데, 만약 태반 내 마이크로바이옴을 분석한 결과도 유사성을 보였다면 이는 치주질환에 의한 조산임을 밝힐 수 있을 것이다[11]. 실제로 태반의 마이크로바이옴에 대해서도 여러 연구들이 수행되고 있고, 조산 산모뿐만 아니라 건강한 산모의 양수 및 제대혈에서도 낮은 수치의 미생물을 발견하기도 하였다[22].

마이크로바이옴 분석을 통한 조산 예측

위와 같은 학문적 배경을 바탕으로 조산과 관련된 마이크로바이옴을 분석하는 여러 연구가 진행되고 있다. You 등 [23]은 조기양막파수로 인해 조산한 산모의 체내 마이크로바이옴의 알파 다양성이 만삭 산모보다 더 증가해 있음을 밝혔다. 그리고 임신 중 질 내 *Lactobacillus*의 집락 우세 정도

를 세 그룹으로 나누어 normal (*Lactobacillus*가 90% 이상), intermediate (30–90%), dysbiosis (<30%)로 분류하고 조산의 위험성을 예측하였다[23]. 또, Park 등[24]은 조산 예측 모델을 만들어 질 내 정량적 다중 박테리아 조합 분석을 통해 *L. iners*의 비율이 0.8 이상인 경우 정상분만을 예측하였고, 0.8 미만인 경우는 다시 *Ureaplasma parvum*의 비율을 분석하여 그 기준에 따라 조산의 고위험군, 중등도 위험군을 분류하여 조산을 예측하였다. Stafford 등[25]은 질 내 *L. jensenii*가 우세한 경우 lactate와 succinate가 감소되어 조산과의 연관성을 나타냈고, *L. crispatus*와 *L. gasseri*가 우세한 경우는 lactate와 succinate가 증가되어 만삭 분만과의 연관성을 나타냈다고 밝혔다.

세균불균형 상태에서 질 내 미생물에 의해 생성되는 단쇄지방산은 질염의 간접적인 바이오마커로 사용될 수 있다. 더 나아가 이 대사산물들을 차단하여 질 환경을 개선할 수도 있다. 조산 산모의 자궁경부질액에서 높게 나타났던 acetone, ethanol, ethylene glycol, formate, glycolate, isopropanol, methanol, 그리고 trimethylamine N-oxide도 조산 예측의 바이오마커로 활용할 수 있다[17]. 이에 더하여, retinoid 대사 산물들의 체내 농도가 조산 산모와 만삭 산모 간에 차이가 있다는 것을 토대로 조산 예측의 정확도를 향상시킬 수도 있겠다[26]. 기존의 이론대로 자궁경부질액에서 증가된 염증성 사이토카인 수치는 조산 및 자궁 내 감염과 관련이 있기 때문에, 인터루킨-6, 인터루킨-17a 등의 검출도 조산을 예측할 수 있는 방법이 될 수 있고, 이는 조산을 예측하는 다른 방법 중 하나인 태아 섬유결합소(fetal fibronectin) 검사보다 더 나은 예측 바이오마커가 될 수 있다는 가능성 또한 제시되었다[27].

질 건강과 조산 예방을 위한 환자 교육

위의 학문적 배경 및 연구결과들을 토대로 여성환자들에게 유산균 복용을 권장하여 질 내에 지속적으로 *Lactobacillus*가 우세한 eubiosis 상태가 되도록 도움을 줄 수 있다. 또한 질염환자의 경우 *Lactobacillus* 균주(특히, *L. crispatus*)가

포함된 질정 등을 통해 질 내 미세환경을 개선시킬 수 있고, 질 세척 시 pH가 낮은 여성 전용세제를 사용하도록 환자에게 교육해야 한다. 스트레스는 체내 코티솔(cortisol)과 노르아드레날린(noradrenaline)의 분비를 증가시켜 염증 사이토카인의 분비를 증가시키고, 질 내 글리코겐 축적을 억제하여 *Lactobacillus*가 우세한 환경을 무너뜨려 젖산 생성 감소 및 염증반응, 감염의 기회가 증가하기 때문에, 결론적으로 스트레스는 질염을 일으킬 수 있고, 임신부의 경우에는 조산의 위험까지 높일 수 있다[3]. 또한 임신 시 체중이 과도하게 증가하면 장 내 마이크로바이옴에도 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 따라서 산모를 진찰할 때 신체적, 정신적 건강관리 모두 교육할 수 있도록 해야 할 것이다.

결론

여성의 질 분비물을 이용한 마이크로바이옴의 분석은 여성의 질 건강과 임신을 유지하는 데 매우 중요하며, 이를 기반으로 하여 조산을 미리 예측하고 예방하는 것이 필요하다. 또한 여성의 질 건강이 임신유지에 중요한 요소인 만큼, 이에 대한 산전교육도 매우 필요하다. 향후 마이크로바이옴을 이용한 조산 및 임신유지에 대한 지속적인 연구가 건강한 태아를 분만하는 데 큰 역할을 하게 되기를 바란다.

찾아보기말: 미생물무리; 유산균; 세균불균형; 조산

ORCID

Young Min Hur, <https://orcid.org/0000-0001-6541-8385>

Mi Na Kang, <https://orcid.org/0000-0002-1332-6216>

Young Ju Kim, <https://orcid.org/0000-0002-3153-3008>

Conflict of Interest

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

Acknowledgement

This study was supported by funding from the National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1A2C3011850) and the BK21 FOUR funded by the Ministry of Education and NRF.

References

1. Choi HJ. Recent advances on next-generation probiotics linked to the gut microbiome. *Food Sci Ind* 2019;52:261-271.
2. De Seta F, Campisciano G, Zanolta N, Ricci G, Comar M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol* 2019;10:2451.
3. Amabebe E, Anumba DO. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:181.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Williams obstetrics. 25th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
6. Aldunate M, Srbiniowski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol* 2015;6:164.
7. Son KA, Kim M, Kim YM, Kim SH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61:38-47.
8. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 2011;118: 1163-1170.
9. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, Lehne B, Arulkumaran S, Brown R, Teoh TG, Holmes E, Nicholson JK, Marchesi JR, Bennett PR. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015;5:8988.
10. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66:1.
11. Ansari A, Bose S, You Y, Park S, Kim Y. Molecular mechanism of microbiota metabolites in preterm birth: pathological and therapeutic insights. *Int J Mol Sci* 2021;22:8145.
12. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol* 2016;7:1031.
13. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002-5017.
14. Fujiwara N, Tsuruda K, Iwamoto Y, Kato F, Odaki T, Yamane N, Hori Y, Harashima Y, Sakoda A, Tagaya A, Komatsuzawa H, Sugai M, Noguchi M. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *J Investig Clin Dent* 2017;8:e12189.
15. Borgo PV, Rodrigues VA, Feitosa AC, Xavier KC, Avila-Campos MJ. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *J Appl Oral Sci* 2014;22:528-533.
16. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B; Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome: a pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:94-99.
17. Ansari A, Lee H, You YA, Jung Y, Park S, Kim SM, Hwang GS, Kim YJ. Identification of potential biomarkers in the cervicovaginal fluid by metabolic profiling for preterm birth. *Metabolites* 2020;10:349.
18. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, Huang B, Arodz TJ, Edupuganti L, Glascock AL, Xu J, Jimenez NR, Vivadelli SC, Fong SS, Sheth NU, Jean S, Lee V, Bokhari YA, Lara AM, Mistry SD, Duckworth RA 3rd, Bradley SP, Koparde VN, Orenda XV, Milton SH, Rozycki SK, Matveyev AV, Wright ML, Huzurbazar SV, Jackson EM, Smirnova E, Korlach J, Tsai YC, Dickinson MR, Brooks JL, Drake JJ, Chaffin DO, Sexton AL, Gravett MG, Rubens CE, Wijesooriya NR, Hendricks-Munoz KD, Jefferson KK, Strauss JF 3rd, Buck GA. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med* 2019;25:1012-1021.
19. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Backhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150:470-480.
20. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcala-Diaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Rangel Zuniga OA, Quintana-Navarro GM, Landa BB, Clemente JC, Lopez-Miranda J, Camargo A, Perez-Jimenez F. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem* 2016;27:27-31.
21. Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med* 2014;32:50-55.
22. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, Ahmed AI, Yoon BH, Hassan SS, Kim CJ, Korzeniewski SJ, Yeo L, Kim YM. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;28:1343-1359.
23. You YA, Yoo JY, Kwon EJ, Kim YJ. Blood microbial communities

during pregnancy are associated with preterm birth. *Front Microbiol* 2019;10:1122.

24. Park S, Oh D, Heo H, Lee G, Kim SM, Ansari A, You YA, Jung YJ, Kim YH, Lee M, Kim YJ. Prediction of preterm birth based on machine learning using bacterial risk score in cervicovaginal fluid. *Am J Reprod Immunol* 2021;86:e13435.
25. Stafford GP, Parker JL, Amabebe E, Kistler J, Reynolds S, Stern V, Paley M, Anumba DO. Spontaneous preterm birth is associated with differential expression of vaginal metabolites by lactobacilli-dominated microflora. *Front Physiol* 2017;8:615.
26. You YA, Hwang SY, Kim SM, Park S, Lee GI, Park S, Ansari A, Lee J, Kwon Y, Kim YJ. Identification of indicators for preterm birth using retinoid metabolites. *Metabolites* 2021;11:443.
27. Park S, You YA, Yun H, Choi SJ, Hwang HS, Choi SK, Lee SM, Kim YJ. Cervicovaginal fluid cytokines as predictive markers of preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol Sci* 2020;63:455-463.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 관심이 높아진 마이크로바이옴의 기본적인 개념에서부터 임상적 의의까지 자세히 설명하고, 마이크로바이옴과 임신, 특히 조산과의 연관성을 체계적으로 정리하여 소개해 주고 있다. 여성의 질 분비물 마이크로바이옴 분석을 이용하여 조산 예측이 가능할 수 있음을 제시하였고, 최근에 게재된 여러 관련 연구를 비교하여 설명하고 있다. 조산이 증가하면 그로 인한 미숙아 치료를 위해 보건사회학적으로 많은 비용이 소모되므로, 그 예방과 관리가 무엇보다도 중요하다고 할 수 있다. 저자들은 조산의 원인은 다양하나 여성의 질내 미생물의 불균형이 발생하면 다양한 기전을 통하여 조산이 발생할 수 있음을 마이크로바이옴의 분석과 예측 모델을 통하여 제시하고 있다. 이 논문은 마이크로바이옴과 질 건강과의 연관성은 물론 질염 등의 임상 질환을 이해하는 데 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]