

임신 중 항고혈압제 및 황산마그네슘을 투여 받은 고혈압 장애를 가진 산모에서 태어난 미숙아의 임상 예후

한림대학교의료원 강남성심병원 소아청소년과
서봉설 · 고근혁 · 방지석 · 오연정 · 이정원 · 이용주 · 이건희 · 성태정

Neonatal Outcomes of Premature Infants Who Were Delivered from Mother with Hypertensive Disorders of Pregnancy and Effects of Antihypertensive Drugs and MgSO₄

Bong Sul Suh, M.D., Keun Hyeok Ko, M.D., Ji Seok Bang, M.D., Yeon Joung Oh, M.D., Yong Ju Lee, M.D., Jung Won Lee, M.D., Ph.D., Kon Hee Lee, M.D., Ph.D., and Tae-Jung Sung, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Hallym University Medical Center, Kangnam Sacred Heart, Seoul, Korea

Purpose: Hypertensive disorders of pregnancy increase morbidity and mortality of fetus and neonates. Recently some studies revealed that antihypertensive agents affected the neonatal outcomes. The aim of this study was to investigate the prognosis of preterm infants delivered from the mothers with hypertensive disorders who were treated with antihypertensive agents and magnesium sulfate.

Methods: This retrospective study was conducted on preterm infants who were delivered from normotensive mother (control, n=436) and antihypertensive drugs +/- magnesium sulfate treated mother (study, n=150) between January 2009 and December 2013. Study group were divided into two groups based on whether they received antihypertensive drugs only (n=110) and additional magnesium sulfate (n=40). We compared the characteristics of mothers and neonatal outcomes.

Results: Study group had shorter gestational age (32.2±3.5 weeks vs. 33.7±3.0 weeks, $P=0.000$) and lower birth weight (1,810.5±689.2 g, 2,212.1±604.9 g, $P=0.000$), and higher rate of small for gestational age infants (22% vs 11%, $P=0.000$). One minute and 5 minutes Apgar score were lower, but duration of hospital days, oxygen supplement and mechanical ventilation were longer in study group. Respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, intraventricular hemorrhage occurred more in study group than control. The group treated with magnesium sulfate together with antihypertensive agent had lower 1 minute and 5 minutes Apgar score than the group taken antihypertensive agent only.

Conclusions: Mothers with hypertensive disorders have increased the risk of preterm delivery, low birth weight, and high neonatal morbidity rate. Therefore it is important to predict and manage possible complication. Moreover, if magnesium sulfate is taken, careful neonatal monitoring is needed because of possible low Apgar score.

Key Words: Antihypertensive agents, Magnesium sulfate, Premature infant

Received: 22 June 2015, Revised: 1 September 2015, Accepted: 2 September 2015

Correspondence to: Tae-Jung Sung, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kangnam Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, 1, Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul, 07441, Korea

Tel: +82-2-829-5142, Fax: +82-2-849-4469, E-mail: neosung@hallym.or.kr

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

임신 중 고혈압 장애(hypertensive disorders of pregnancy)는 산모뿐 만 아니라 태아 및 신생아에서도 주 산기 유병률 및 사망률에 영향을 미치는 질환이다.^{1,2} 임신 중 고혈압 장애에는 임신 전이나 임신 20주 이전에 고혈압이 발생한 만성 고혈압(chronic hypertension), 임신 20주 이후에 고혈압이 발생한 임신성 고혈압(gestational hypertension), 임신성 고혈압에서 단백뇨가 동반되는 전자간증(preeclampsia), 전자간증에서 전신성 경련이 동반된 자간증, 만성 고혈압에 병발된 전자간증(preeclampsia superimposed on chronic hypertension)이 포함되어 있다.^{3,4}

임신 중 고혈압 장애의 병태생리는 복잡하고 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으나, 현재까지는 면역계와 혈관계가 관여하고 있으며 여기에는 태반이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.² 산모의 고혈압은 태반 혈액공급에 장애를 일으켜 지속적인 저산소증과 허혈변화를 일으키게 되고, 이는 산화 스트레스(oxidative stress)를 증가시켜 내피기능장애(endothelial dysfunction)을 초래하게 되므로 결국 다양한 증상을 나타내게 된다.^{2,5}

임신 중 고혈압 장애에서는 항고혈압 약제와 함께 전자간증이나 조기 진통에서 투여하는 황산마그네슘이 중요한 역할을 한다. 임신부에서 사용하는 항고혈압 약제는 다양하며 그 종류에는 이뇨제, 베타 차단제, 칼슘 통로 차단제, 혈관확장제가 있다. 황산마그네슘은 항고혈압제는 아니지만 전자간증에서는 경련을 예방하고, 자간증에서는 경련을 조절하며, 조기 진통 시에는 자궁 수축을 억제하는 목적으로 사용된다.⁶⁻⁸ 임신 중 사용한 항고혈압 약제와 황산마그네슘이 신생아에게 영향을 미칠 것이라는 사실은 여러 연구를 통해서 알려져 있다.⁹⁻¹¹ 특히 황산마그네슘의 효과 및 역할에 대해서는 이전부터 많은 연구들이 있었다. 현재까지 알려진 바에 의하면 황산마그네슘의 투여가 태아에서는 신경보호작용을 하고 뇌성마비의 발생을 줄일 수 있다는 결과들도 있지만 오히려 신생아에서는 혈중 마그네슘 농도 상승 시 호흡억제, 기면, 긴장저하와 같은 부작용이 생길 수 있다고 한다.¹²⁻¹⁴ 이렇게 황산마그네슘이 신생아에게 미치는 영향에 대한 연구는 비교적 많이 진행되어 있지만 황산마그네슘 외에 항고혈압제 투여에 따른 신생아 영향에

대한 국내 연구는 드물다. 따라서 본 연구에서는 임신 중 항고혈압 약제를 투여한 산모들에서 항고혈압 약제의 투여 효과 및 황산마그네슘의 추가 사용 유무에 따른 미숙아들의 예후를 비교하여 임신 중 고혈압 질환 장애를 가진 산모에서 태어난 미숙아들의 치료와 예후 예측에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 1월부터 2013년 12월까지 5년 동안 한림대학교 강남성심병원에서 분만한 산모와 그 산모에서 태어난 신생아 중 임신나이 37주 미만의 미숙아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 연구를 진행하였다. 연구 전 한림대학교 강남성심병원 임상윤리위원회의 승인 후 연구를 진행하였다. 총 4,253명의 신생아가 출생하였고 37주 미만 미숙아는 총 864명이었으며, 그 중 산모가 고혈압 병력 없이 출생한 미숙아 436명과 임신 기간 중 항고혈압 약제를 투여받은 산모의 미숙아 150명을 대상으로 하였다. 사산아, 선천성 기형이 있는 경우, 타 병원으로 전원한 경우, 의무기록이 불충분한 경우, 황산 마그네슘만 투여한 경우, 고혈압 진단 후 약을 투여받지 않은 경우는 본 연구 대상에서 제외하였다(Fig. 1).

2. 연구 방법

본 연구에서 임신 중 고혈압 장애는 임신 전이나 임신 20주 이전에 고혈압이 발생한 만성 고혈압, 임신 20주 이후에 고혈압이 발생한 임신성 고혈압, 임신성 고혈압에서 단백뇨가 동반되는 전자간증, 전자간증에서 전신성 경련이 동반된 자간증, 만성 고혈압에 병발된 전자간증을 모두 포함하여 정의하였으며, 산모의 임신 중 고혈압 질환 유무는 산부인과 입원과 외래 방문시의 의무기록을 검토하여 확인하였다.

임신 중 고혈압 장애로 임신 기간 동안 기존의 항고혈압제를 투여받고 있는 산모들 중 임신 기간 중 황산마그네슘의 추가 사용 유무에 따라 두 군으로 나누어 황산마그네슘을 추가로 사용한 군(n=110)과 사용하지 않은 군(n=40)으로 나누었고, 같은 기간 산모가 고혈압 병력이 없었던 680명 중 조기진통, 자궁경부무력증, 조기양막파수 등 기타 다른 여러 가

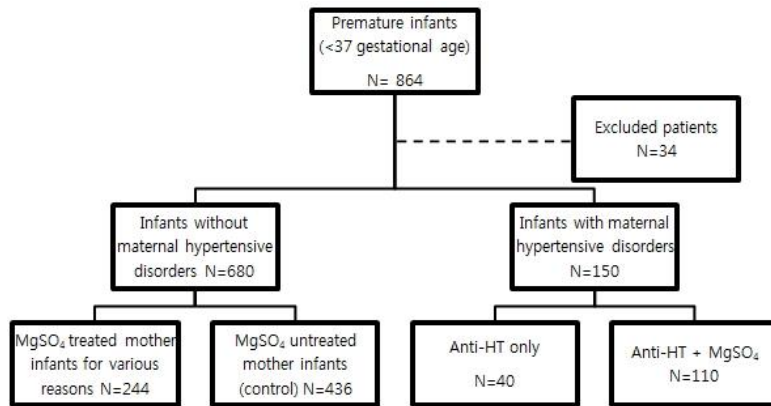


Fig. 1. Schematic view of study population. Abbreviation: anti-HT, antihypertensive drugs.

지 이유로 황산마그네슘을 투여하였던 244명을 제외한 항고혈압제와 황산마그네슘을 모두 투여하지 않은 436명을 대조군으로 하였다. 각각의 군에서 신생아의 임신나이, 출생체중, 1분 Apgar 점수, 5분 Apgar 점수, 재원 일수, 인공호흡기 사용 기간, 산소 공급 일수를 분석하였다. 그리고 산모의 분만 방법, 출산력, 조기 진통, 산전 스테로이드 사용, 조기 양막 파수, 부당경량아, 용모양막염 유무, 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 형성이상, 동맥관 개존증 치료, 미숙아 망막증의 치료, 괴사성 장염(Stage IIA 이상), 뇌실 내 출혈(Grade II 이상), 뇌실주위 백질연화증, 사망률에 대해 두 군간의 차이를 분석하였다.

부당 경량아는 출생체중이 임신나이의 평균치를 기준으로 10백분위수 미만인 경우로 정의하였으며,¹⁵ 임상적 용모양막염은 산모의 37.8℃ 이상 발열, 산모의 백혈구 수 15,000/ μ L 이상, 자궁 압통, 악취나는 분비물, 산모의 빈맥(100회/분 이상), 태아의 빈맥(160회/분 이상) 중 2가지 이상을 만족할 경우로 정의하였다.¹⁶ 신생아 호흡곤란 증후군은 호흡 곤란의 임상 증세를 보이면서 증가된 산소 의존도($\text{FiO}_2 \geq 0.4$)를 보이고 신생아 호흡곤란 증후군에 적합한 영상의학적 소견을 보이면서 호흡 곤란의 다른 원인이 없는 경우로 정의하였다.¹⁷ 기관지폐 형성이상은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health, NIH)의 진단기준인 21% 이상의 산소를 생후 28일 이상 투여 받으면서, 교정주수 36주에 산소투여가 필요 없는 경우를 경증(mild), 30% 미만의 산소가 필요한 경우를 중등증(moderate), 30% 이상의 산소가 필요하거나 인공호흡기 도움이 필요한 경우는 중증(severe)의 기관지폐 형성이상

으로 분류하였다.¹⁸ 치료가 필요한 동맥관 개존증은 심장 초음파검사에서 동맥관 개존증이 확인되고, 증상이 발생하여 약물 치료나 수술적 결찰을 하였던 경우로 정의하였다. 괴사성 장염은 Modified Bell's staging criteria에서 Stage IIA 이상에 해당되어 괴사성 장염이 확진된 경우로 정의하였다.¹⁹ 레이저 치료한 미숙아 망막증의 경우 안과 의사의 정기적인 검진에 의해 국제 미숙아 망막증의 정의에 따라²⁰ 미숙아 망막증으로 진단받고 입원 기간 중 치료가 필요하였던 경우로 정의하였다. 뇌실 내 출혈은 Papile 단계에 따라 입원 기간 중 정기적인 뇌초음파 검사에서 Grade II 이상의 뇌실 내 출혈이 발생한 경우로²¹ 정의하였고, 뇌실주위 백질연화증은 정기적인 뇌초음파 검사 혹은 뇌 자기공명 촬영에서 뇌실주위 백질연화증이 진단되었을 때로 정의하였다.

3. 통계분석

자료의 통계처리는 SPSS (version 21.0)을 이용하여 Student *t*-test를 이용하여 두 군간 차이를 분석하였다. 비연속변수는 카이제곱 검정 및 Fisher's exact 검사 등을 이용하여 분석하였으며, 모든 통계값에서 *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

1. 연구대상자의 임상적 특성

연구기간 동안 출생한 총 864명의 미숙아 중 산모가 고혈압 병력이 없고 임신 기간 중 황산마그네슘을 투여하지 않았

던 미숙아(control군)는 총 436명 이었고, 항고혈압 약물 치료를 받은 산모에서 태어난 미숙아는 150명(HT군)으로 전체 미숙아 중 17.4%를 차지하였다. 약물 치료를 받은 산모의 미숙아 150명 중 항고혈압제만 사용한 군(anti-HT군)은 40명이었고, 항고혈압제와 함께 황산 마그네슘을 추가 사용한 군(anti-HT+MgSO₄군)은 110명이었다. 본 연구대상 산모들에게 투여된 항고혈압제의 종류는 하이드랄라진(hydralazine), 니페디핀(nifedipine), 니카르디핀(nicardipine), 아몰로디핀(amlodipine), 라베타롤(labetarol), 아테놀롤(atenolol)로 당당 산부인과 전문의 혹은 심장분과 전문의의 판단에 따라 단독제제 혹은 병합제제로 투여되었다.

2. 연구대상자 중 산모의 임상양상

임신 중 고혈압 장애로 고혈압 약제를 사용한 군과 정상 혈압으로 약물을 투여 받지 않은 군간에 제왕절개 발생 비율($P=0.000$), 분만 전 스테로이드 사용($P=0.000$), 임상적 용모양막염($P=0.023$)에서는 고혈압 약제를 사용한 군에서 통계학적으로 의미 있게 높았으며, 초산 분만력, 조기진통은 두 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 1). 임신 중 고혈압 장

애로 약물치료를 받은 산모에서 황산마그네슘을 추가로 사용하지 않은 산모군과 황산마그네슘을 사용한 산모군 간에 남아 출생, 제왕절개, 초산력, 조기진통, 조기 양막파수, 임상적 용모양막염, 조직학적 용모양막염 발생 비율은 두 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 2). 분만 전 스테로이드 사용 비율은 황산마그네슘을 사용한 산모군에서 70.5% ($n=74$)로 사용하지 않은 산모군의 42.1%($n=16$) 보다 더 높게 나왔으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.002$)(Table 2).

3. 연구 대상자 중 미숙아의 임상양상

임신 중 고혈압 장애가 있는 산모에서 태어난 미숙아의 경우 임신나이가 더 어리고(32.2 ± 3.5 주 vs. 33.7 ± 3.0 주, $P=0.000$) 출생체중 또한 더 작았으며($1,810.5\pm689.2$ g, $2,212.1\pm604.9$ g, $P=0.000$), 부당 경량아 역시 높은 비율로 나타났다(22% vs 11% , $P=0.000$)(Table 1). 하지만, 고혈압 약제만 사용한 군과 황산 마그네슘을 추가로 사용한 군간에 임신나이, 출생체중, 부당 경량아 비율 모두 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 2).

그밖에, 임신 중 고혈압 장애가 있는 산모에서 태어난 미

Table 1. The Demographics and Clinical Characteristics

	HT (n = 150)	Control (n = 436)	P value
Maternal characteristics			
Male (%)	84 (56.0)	239 (55.7)	0.951
Cesarean section (%)	125 (83.3)	279 (64.3)	0.000
Primipara (%)	54 (36.0)	142 (32.7)	0.463
Premature labor (%)	65 (43.3)	185 (42.8)	0.953
Antenatal steroid (%)	90 (62.9)	126 (29.0)	0.000
PROM (%)	25 (16.6)	167 (38.5)	0.000
Clinical chorioamnionitis (%)	38 (25.3)	73 (16.8)	0.023
Histological chorioamnionitis (%)	16 (12.8)	38 (11.6)	0.730
Neonatal demographics			
Gestational age (wk)*	32.2±3.5	33.7±3.0	0.000
Birth weight (g)*	1,810.5±689.2	2,212.1±604.9	0.000
SGA (%)*	22 (14.7)	11 (2.5)	0.000
Apgar score at 1 minute*	5.5±2.6	6.6±2.5	0.000
Apgar score at 5 minute*	7.2±2.1	8.1±2.2	0.000
Length of stay (d)*	31.0±29.3	17.3±19.3	0.000
Duration of use of ventilation (d)*	4.9±12.7	1.6±6.2	0.000
Duration of oxygen supplement (d)*	11.4±24.7	4.1±13.7	0.000

* Data presented as mean±SD

Abbreviations: HT, hypertension; PROM, premature rupture of membrane; SGA, small for gestational age.

Table 2. The Demographics and Clinical Characteristics between Treated Groups

	Anti-HT (n=40)	Anti-HT+Mg (n=110)	P value
Maternal characteristics			
Male (%)	23 (57.5)	61 (55.5)	0.823
Cesarean section (%)	32 (80.0)	93 (84.5)	0.509
Primipara (%)	13 (32.5)	41 (37.3)	0.590
Premature labor (%)	16 (40.0)	49 (44.5)	0.619
Antenatal steroid (%)	16 (42.1)	74 (70.5)	0.002
PROM (%)	9 (22.5)	16 (14.5)	0.248
Clinical chorioamnionitis (%)	9 (22.5)	29 (26.4)	0.630
Histological chorioamnionitis (%)	3 (8.8)	13 (14.3)	0.416
Neonatal demographics			
Gestational age (week)*	33.2±3.6	31.9±3.8	0.051
Birth weight (g)*	1,982.8±695.4	1,747.8±679.3	0.065
SGA (%)*	6 (15.0)	16 (15.0)	0.945
Apgar score at 1 minute*	6.3±2.6	5.3±2.5	0.031
Apgar score at 5 minute*	7.9±2.1	7.0±2.1	0.032
Length of stay(d)*	26.7±25.1	33.0±30.5	0.181
Duration of use of ventilation (d)*	2.7±6.5 (0-35, 0.625)	5.7±14.2 (0-81, 0.682)	0.078
Duration of oxygen supplement (d)*	7.9±18.4 (0-75, 0.414)	12.9±26.8 (0-135, 1.375)	0.205

*Data presented as mean±SD

Abbreviations: Anti-HT, antihypertension drugs; PROM, premature rupture of membrane; SGA, small for gestational age

숙아군이 대조군보다 1분과 5분 Apgar 점수가 통계학적으로 의미 있게 낮았으며($P=0.000$), 채원일수는 길었고($P=0.000$), 인공호흡기 사용기간($P=0.000$)과 산소공급기간 모두 길게 사용한 것으로 나왔다($P=0.000$)(Table 1). 약제에 따른 비교에서는 황산마그네슘을 추가로 사용한 군에서 항고혈압제만 사용한 군보다 1분과 5분 Apgar score는 더 유의하게 낮았다(Table 1). 채원 일수(33.0 ± 30.5 일 vs. 26.7 ± 25.1 일, $P=0.181$), 인공 호흡기 사용 기간(5.7 ± 14.2 일 vs. 2.7 ± 6.5 일, $P=0.078$), 산소 공급 기간(12.9 ± 26.8 일 vs. 7.9 ± 18.4 일, $P=0.205$)의 경우 황산마그네슘을 추가 사용한 군이 고혈압 약제만 단독으로 사용한 군에서 보다 더 긴 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

4. 연구 대상자의 신생아 주요 질환 발병률 비교

임신 중 고혈압 질환이 있는 산모에서 태어난 미숙아가 정상 혈압 산모에서 태어난 미숙아보다 신생아 호흡 곤란 증후군(30.7% vs. 14.1% , $P=0.000$), 기관지폐 형성이상(14.7% vs. 4.5% , $P=0.000$), 치료가 필요한 동맥관 개존증(11%

vs. 4% , $P=0.002$), 레이저 치료한 미숙아망막증(9.0% vs. 2.4% , $P=0.000$), Grade II 이상의 뇌실 내 출혈(7.4% vs. 1.2% , $P=0.000$)이 통계학적으로 의미 있게 더 높게 나타났으나, 괴사성 장염, 뇌실주위 백질연화증, 사망률은 두 군간에 차이가 없었다(Table 3).

마그네슘 투여에 따른 차이는 신생아 호흡곤란 증후군이 황산마그네슘을 사용하지 않은 군에서 25% ($n=10$), 사용한 군에서는 32.7% ($n=36$)로 나타났으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.242$)(Table 4). 기관지폐 형성이상($P=0.360$), 치료가 필요하였던 동맥관 개존증($P=0.534$), 괴사성 장염($P=0.528$), Grade II 이상의 뇌실 내 출혈($P=0.151$), 사망률($P=0.320$) 모두 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

치료가 필요했던 미숙아 망막증의 비율은 항고혈압제만 사용한 군(2.6% , $n=1$)보다, 황산마그네슘을 추가 사용한 군(11.4% , $n=12$)에서 높게 나타났으나 통계학적으로 유의미한 차이를 보이지는 않았다(Table 4). 뇌실주위 백질연화증 역시 황산마그네슘을 사용하지 않은 군(0% , $n=0$)보다 황산마그네슘을 추가로 사용한 군(8.6% , $n=9$)에서 더 높은 비율

Table 3. Comparison of Neonatal Morbidities between Two Groups

	HT (n = 150)	Control (n = 436)	P value
RDS (%)	46 (30.7)	61 (14.1)	0.000
BPD (%)	21 (14.7)	19 (4.5)	0.000
Moderate to severe BPD (%)	13 (9.1)	11 (2.6)	0.001
PDA treated (medication±operation) (%)	16 (11.0)	17 (4.0)	0.002
ROP treated with laser (%)	13 (9.0)	10 (2.4)	0.000
NEC (%)	2 (1.4)	10 (2.3)	0.473
IVH (≥ Grade 2) (%)	11 (7.4)	5 (1.2)	0.000
PVL (%)	9 (6.3)	12 (2.8)	0.141
Mortality (%)	8 (5.3)	16 (3.7)	0.381

Abbreviations: HT, hypertension; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia

Table 4. Comparison of Neonatal Morbidities between Treated Groups

	Anti-HT (n=40)	Anti-HT+Mg (n=110)	P value
RDS (%)	10 (25.0)	36 (32.7)	0.242
BPD (%)	4 (10.3)	17 (16.3)	0.264
Moderate to severe BPD (%)	3 (7.7)	10 (9.6)	0.576
PDA treated (medication±operation) (%)	4 (10.0)	12 (11.4)	0.534
ROP treated with laser (%)	1 (2.6)	12 (11.4)	0.086
NEC (%)	0 (0.0)	2 (1.9)	0.528
IVH (≥ Grade 2) (%)	1 (2.5)	10 (9.2)	0.151
PVL (%)	0 (0.0)	9 (8.6)	0.053
Mortality (%)	1 (2.5)	7 (6.4)	0.320

Abbreviations: Anti-HT, antihypertension drugs; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; PVL, periventricular leukomalacia; IVH, intraventricular hemorrhage

로 나타났으나 통계학적으로는 의미가 없는 것으로 나왔다 ($P=0.053$) (Table 4).

고 찰

임신 중 고혈압 장애 중 전자간증은 전체 임신부의 5-10%에서 발생하고, 만성 고혈압의 경우 전체 임신부의 약 1-3%에서 발생한다고 알려져 있으나 최근 들어 비만과 대사증후군이 늘어나면서 점점 증가 추세에 있으며, 고혈압은 여전히 산모 및 신생아의 사망률과 이환율에 영향을 끼치는 중요한 요인이 되고 있다.²²⁻²⁴

2003년 코크란 리뷰에서는 임신 중에 항고혈압제를 투여하는 경우 산모가 심각한 고혈압으로 진행되는 위험은 줄었으나 신생아의 경우 미숙아 출생의 빈도가 증가하고 주산기 질환 유병율과 사망률을 높인다고 알려져 있으며 산모에게

항고혈압제를 투여하여도 부당 경량아의 빈도는 여전히 증가 경향을 보인다고 하였다.^{22, 25} Lennestad 등²⁶이 2009년 발표한 연구에서는 항고혈압제를 투여한 산모에서 조산아 및 저체중 출생아, 부당경량아 출산의 빈도가 높다고 하였고 본 연구에서도 고혈압 약물을 투여한 산모에서 태어난 미숙아 중 14.7%에서 부당 경량아가 발생하여 정상혈압을 가진 산모의 미숙아 2.5%에 비해 높은 발생빈도를 보였다. 이는 산모가 고혈압이 있는 경우 정상 혈압을 가진 산모보다 항고혈압제를 투여했음에도 불구하고 더 작고 더 어린 미숙아를 분만하여 약물투여의 효과에 대해 의문을 제기한 기존의 연구들과 비슷한 결과를 보였다고 할 수 있다.²⁷⁻²⁹ 하지만 황산마그네슘을 추가 사용한 경우(15%)와 항고혈압제만 사용한 경우(15%)가 동일한 부당 경량아 발생비율을 보여 황산마그네슘의 추가 사용에 따른 부당 경량아 발생비율 차이는 없는 것으로 나왔다.

황산마그네슘을 추가로 사용한 경우와 그렇지 않은 경우 임신나리와 출생체중의 차이가 본 연구에서는 통계학적으로는 의미가 없다고 나왔으나($P=0.051$, $P=0.065$) 황산마그네슘을 추가로 사용한 경우 조금 더 어리고 체중이 더 적은 경향을 보였으며 다른 산전요인들은 의미있는 차이가 없었으나 산전 스테로이드 사용률은 항고혈압제 투여군(42.1%) 보다 황산마그네슘 추가군(70.5%)에서 유의하게 높았으므로($P=0.002$) 황산마그네슘을 추가한 시점과 기간 등을 고려하여 이 부분에 대한 향후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2012년 Klausner 등⁹이 총 317명의 신생아를 대상으로 조산억제제로 사용한 인도메타신, 황산마그네슘, 니페디핀의 영향을 연구한 결과에서도 투여약물에 따른 임신나이나 출생체중은 영향이 없다고 나와 비록 약물투여를 조산억제제로 사용하기는 하였으나 황산마그네슘의 영향은 없다는 점은 본 연구와 동일하다고 생각된다. 투여한 항고혈압제 종류에 따른 영향에 대한 연구는 아직 많지 않지만 최근 발표된 연구에 의하면 혈관확장제를 사용한 경우 미숙아 출산율과 부당 경량의 비율이 가장 높았고, 이노제를 사용한 군에서 미숙아 출산율이 낮게 나온 결과는 주목할 만하다.²²

임신성 고혈압 유무에 따른 신생아 임상 양상 및 주요 질환 발생 빈도의 차이를 보면 임신 중 고혈압증이 있는 경우 정상 혈압군보다 1분과 5분 Apgar 점수가 낮았고, 황산마그네슘을 추가로 사용한 경우가 항고혈압제를 단독으로 사용한 경우보다 통계학적으로 낮게 나왔다. 본 연구 결과는 Abbassi-Ghanavati 등¹⁰과 Riaz 등¹¹의 보고에서처럼 황산마그네슘을 사용한 경우 긴장저하(hyponia) 및 낮은 Apgar 점수를 보인다는 것과 동일한 결과가 나왔으며 연구자들은 황산마그네슘을 투여한 산모의 경우 분만시 더 주의해야 함을 강조하였다.

주요 질환 발생 빈도에 관한 국내 보고를 살펴보면 한 등³⁰이 37주 미만 미숙아 32명(고혈압 산모 조산아 40명, 정상 혈압산모 조산아 288명)을 대상으로 한 연구에서 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 형성이상, 뇌실내 출혈, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 사망률 모두 두 군간에 차이가 없다고 하였고, Kwon 등³¹은 전자간증을 대상으로 한 제한된 연구이지만 1,500 g 미만의 미숙아에서 신생아 호흡곤란의 빈도, 미

숙아 망막증의 빈도에 차이가 없다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 형성이상, 치료가 필요한 동맥관 개존증, 치료가 필요한 미숙아 망막증은 임신 중 고혈압 질환이 있는 산모에서 태어난 미숙아에서 통계학적으로 의미있게 많이 발생하였다. 이는 연구들마다 연구대상아의 수에 차이가 있고, 질환의 정의에 차이가 있을 뿐 아니라 고혈압의 발생시기 및 그 정도에 따라 고혈압이 태반혈류에 미치는 영향이 다를 수 있어서 결과가 상이하게 나온 것이라 생각된다. 하지만, 황산마그네슘을 추가로 사용했을 경우에는 단독으로 항고혈압제를 사용한 군과 비교하여 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 형성이상, 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염 등의 주요 질환들의 발생빈도에 차이가 없었다. 그러므로 항고혈압제를 복용하는 산모에서 황산마그네슘의 투여 여부는 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 형성이상, 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염의 발생에 큰 영향을 주지 못하는 것으로 나왔다.

신생아 사망률의 경우 산모가 전자간증이 있는 경우 사산율이 약 0.9-5.1% 정도이고, 만성고혈압에 동반된 전자간증의 경우에는 4.4배 높은 사망률을 보인다고 알려져 있다.² 그에 비해 본 연구에서는 고혈압 산모에서 출생한 미숙아와 정상 혈압 산모에서 출생한 미숙아군간에 사망률 차이가 없었고, 황산마그네슘을 추가로 사용한 군에서도 사망률 차이를 보이지 않았다. 이는 Altamir 등³²이 보고한 대규모 무작위 위약 대조군 연구에서 산모에게 투여한 황산마그네슘이 신생아 사망률을 높이지 않았다는 연구결과와 일치한다.

산모에 대한 황산마그네슘 투여가 신생아 뇌손상에 미치는 영향에 대해서는 많은 연구가 진행되었고 현재도 서로 다른 연구 결과들이 보고되고 있다. 마그네슘의 경우 뇌의 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에 칼슘과 경쟁하여 신경전달물질의 발생을 막아 세포손상에 의한 뇌허혈을 방지하고 혈관 평활근의 칼슘유입을 막아 뇌혈관 확장을 일으켜 결론적으로는 신경계 손상을 예방하는 역할을 한다고 알려져 있다.³³ 특히, 뇌성마비의 발생에 관한 연구가 주목받고 있는데 최근 진행되었던 Magnesium and Neurologic Endpoints Trail (MagNET) 연구³⁴가 마그네슘 투여부작용의 우려로 조기에 중단되었고 다른 대규모 연구에서는 마그네슘의 투여가 뇌성마비에 영향을 미치지 않는다고 보고하

였다.³² 하지만 Mittendorf 와 Pryde³⁵는 소량의 마그네슘 투여는 뇌손상 방어작용이 있다고 하였으며, Oddie 등³⁶은 비용과 효과적인 측면에서 부모와 의료진간 충분히 상의하여 사용을 고려해야 된다고 하였다. 본 연구에서는 임신 중 고혈압이 있는 산모의 미숙아의 경우 Grade II 이상의 뇌실 내 출혈이 대조군에 비해 더 많이 발생하였다. 뇌실주위 백질연화증의 발생은 산모의 고혈압 유무에 따른 차이가 없는 것으로 나왔다. 고혈압 약제만 투여한 군과 황산마그네슘을 추가로 투여한 군간의 비교에서는 뇌실주위 백질연화증이 통계학적으로는 의미없는 것($P=0.053$)으로 나왔지만 항고혈압제 단독 투여 시 발생이 없었던 반면, 황산마그네슘 투여 시 8.6%로 증가하는 양상을 보였다. 게다가 뇌실 주위 백질연화증의 위험을 감소시킨다고 알려진 분만 전 스테로이드 사용 비율이 황산마그네슘 투여 군에서 의미있게 높았던 것과는 상반되는 결과이다. 이 결과에 대해서는 황산마그네슘이나 스테로이드가 조기 분만의 위험성이 높을 경우에 사용하게 되는 것임을 감안하면 약물 투여에 따른 영향과 함께 산모 측 인자에 대한 분석이 추가적으로 있어야 할 것으로 보이며 뇌실주위 백질연화증의 경우 뇌성마비 발생과 밀접한 관련이 있어 장기 추적 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 첫째, 각각의 투여 대상자가 적어 다양한 항고혈압제 투여에 따른 신생아 임상양상을 구별하지 못하였다는 것, 둘째, 후향적 연구로 진행되어 산모에게 투여한 황산마그네슘의 투여에 따른 신생아 마그네슘의 혈청 농도를 확인할 수 없었다는 점, 연구 대상자가 적어 황산마그네슘 투여군을 투여목적에 따라 전자간증 혹은 자간증 치료와 수축억제제 치료군으로 구별하지 못하였다는 점, 그리고 마지막으로 정확한 고혈압 약물투여의 효과를 보기 위해서는 고혈압이 있는 산모를 대상으로 약제투여군과 그렇지 않은 군을 무작위로 선정하여 비교해야 하지만 임상적으로 진행하기에는 윤리적인 문제를 포함한 어려움이 있어 본 연구와 같은 대조군을 정하여 연구를 하였다는 점이다.

결론적으로 임신 중 고혈압 질환을 가진 산모의 경우 정상혈압을 가진 산모보다 더 작고 더 어린 신생아를 출산할 가능성이 높았으며 부당 경량아의 비율도 높고, 미숙아 관련 주요질환에 이환된 비율도 높아 추후 발생 가능한 합병증을 예견하고 치료에 반영하는 것이 중요하다고 생각한다. 특히, 항

고혈압제 외에 황산마그네슘을 추가로 사용하는 경우에는 출생 직후 근긴장저하 등을 포함하는 낮은 Apgar 점수를 보일 수 있으므로 분만 시 대비해야 한다. 한편, 임신 중 고혈압 진단을 받고 적절한 항고혈압제를 투여하여 약물치료를 했음에도 불구하고 상기 결과들이 발생하였으므로 임신 중 고혈압 질환을 가진 산모에게 항고혈압제 투여의 효과에 관해서는 추가적으로 광범위한 연구가 필요하다고 생각된다.

References

- 1) Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:798-803.
- 2) Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: effect on the fetus and newborn. *NeoReviews* 2011;12:198-206.
- 3) Maloney KF, Heller D, Baergen RN. Types of maternal hypertensive disease and their association with pathologic lesions and clinical factors. *Fetal Pediatr Pathol* 2012;31:319-23.
- 4) Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy[editorial]. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-22.
- 5) Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: preeclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta* 2009;30 Suppl A:S55-65.
- 6) Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens* 2014;32:454-63.
- 7) Easterling TR. Pharmacological management of hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38:487-95.
- 8) Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1520-6.
- 9) Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2778-81.
- 10) Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, Savani RC, Leveno KJ. Neonatal effects of magnesium sulfate given to the mother. *Am J Perinatol* 2012;29:795-9.
- 11) Riaz M, Porat R, Brodsky NL, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol* 1998;18:449-54.

- 12) Heida KY, Zeeman GG, Van Veen TR, Hulzebos CV. Neonatal side effects of maternal labetalol treatment in severe preeclampsia. *Early Hum Dev* 2012;88:503-7.
- 13) Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 pt 1):354-64.
- 14) Imamoglu EY, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment on cerebral blood flow velocities in preterm neonates. *J Perinatol* 2014;34:192-6.
- 15) Hwang IT. The present condition of Korean children born small for gestational age. *Korean J Pediatr* 2009;52:137-41.
- 16) Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982; 145:1-8.
- 17) Kim DH, Shim SY, Kim JR, Shin SH, Kim ES, Joung KE, et al. Recent outcome of extremely low birth weight infants: the use of CRIB (clinical risk index for babies) II score for analyzing the survival rate. *Korean J Pediatr* 2006;49:952-8.
- 18) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 19) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:179-201.
- 20) An international classification of retinopathy of prematurity[editorial]. *Pediatrics* 1984;74:127-33.
- 21) 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.
- 22) Su CY, Lin HC, Cheng HC, Yen AM, Chen YH, Kao S. Pregnancy outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study. *PLoS ONE* 2013;8:e53844.
- 23) Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005;182:332-5.
- 24) Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348:g2301.
- 25) Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002863.
- 26) Lennestall R, Otterblad Olausson P, Kallen B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:615-25.
- 27) Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35.
- 28) Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:35-40.
- 29) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Anti-hypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002252.
- 30) Han SP, Park SK, Song CH, Park J, Kim KS, Choi YY. The clinical and prognostic survey of the preterm infants delivered from pregnancy-induced hypertension mothers. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:64-71.
- 31) Kwon JH, Park JD, Kim BI, Choi JH, Yun CK. The prognosis of the newborn infants born to mothers of pregnancy induced hypertension. *Korean J Perinatol* 1995;6:142-50.
- 32) Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 33) Kim CR. Effects of maternal hypertension on premature infants and neuroprotective role of magnesium. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:747-58.
- 34) Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1111-8.
- 35) Mittendorf R, Pryde PG. An overview of the possible relationship between antenatal pharmacologic magnesium and cerebral palsy. *J Perinat Med* 2000;28:286-93.
- 36) Oddie S, Tuffnell DJ, McGuire W. Antenatal magnesium sulfate: neuro-protection for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;0:F1-5.

= 국 문 초 록 =

목적: 임신 중 고혈압 장애는 태아 및 신생아에서 주산기 유병률 및 사망률에 영향을 미친다고 잘 알려져 있다. 최근에는 산모의 항고혈압제 치료가 신생아의 유병률 및 사망률에 영향을 미친다는 연구들이 진행되어 약물투여의 효과에 대해 관심이 높아지고 있다. 따라서 본 연구는 임신 중 고혈압 장애를 가진 산모에서 태어난 미숙아의 예후와 항고혈압제 및 황산마그네슘의 투여에 따른 예후를 조사하고자 하였다.

방법: 2009년 1월부터 2013년 12월까지 출생한 미숙아 중 정상혈압을 가진 산모에서 태어난 436명(대조군)과 임신 기간 중 항고혈압제 혹은 황산마그네슘을 투여 받은 산모의 미숙아 150명(연구군)을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 연구를 하였다. 임신 기간 중 항고혈압 약제를 투여 받은 산모들을 다시 두 군으로 나누어 황산마그네슘의 추가 사용 유무에 따라 항고혈압제 단독 투여군(40명)과 항고혈압제+황산마그네슘 투여군(n=110명)으로 나누어 산모의 특성과 미숙아 특성 및 주요 임상질환의 발생비율을 비교하였다.

결과: 연구군의 임신나이(32.2 ± 3.5 주 vs. 33.7 ± 3.0 주, $P=0.000$)와 출생체중($1,810.5 \pm 689.2$ g, $2,212.1 \pm 604.9$ g, $P=0.000$)이 대조군에 비해 더 작았고, 부당경량아는 더 높은 비율로 나타났다(22% vs 11% , $P=0.000$). 1분과 5분 Apgar 점수는 연구군이 대조군에 비해 더 낮았으며($P=0.000$), 재원일수, 인공호흡기 사용기간, 산소공급기간 모두 연구군이 더 길었다. 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 형성이상, 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, 뇌실내 출혈이 연구군에서 대조군보다 더 많이 발생하였다. 약물에 따른 차이는 황산마그네슘을 추가 투여군에서 항고혈압 단독 투여군 보다 1분 및 5분 Apgar점수가 의미 있게 낮았으며($P=0.031$, $P=0.032$), 미숙아 주요 질환 발생률의 통계학적인 차이는 없었다.

결론: 임신 중 고혈압 장애를 가진 산모의 경우 정상 혈압을 가진 산모보다 항고혈압제를 투여하여도 더 작고 어린 신생아를 출산할 가능성이 높으며 부당 경량아 및 미숙아 관련 주요질환에 이환된 비율이 높으므로 치료 시 추후 발생 가능한 합병증을 예견하고 치료에 반영하는 것이 중요하다고 생각된다. 또한, 황산마그네슘을 추가로 사용하는 경우 Apgar 점수가 낮으므로 분만 시 특히 주의가 요구된다고 하겠다.

중심 단어: 항고혈압제, 황산마그네슘, 미숙아