

# THE EFFECT OF ANTENATAL CORTICOSTEROID ON INCIDENCE OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME ACCORDING TO MATERNAL BODY MASS INDEX

Eun Ju Jo, MD, Hye-Min Kwak, MD, Hyun-Young Ji, MD, Hyun-Hwa Cha, MD, Suk-Joo Choi, MD, Soo-young Oh, MD, Cheong-Rae Roh, MD, Jong-Hwa Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

## Objective

To investigate the effects of antenatal corticosteroid (ACS) on incidence of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) according to maternal body mass index (BMI).

## Methods

We retrospectively reviewed the medical records of 715 singleton pregnant women who delivered between 24+0 and 34+0 weeks of gestation, from January 1996 to December 2006. Subjects were categorized into three groups according to ACS exposure: a non-user group (n=244), a single-course group (n=377) and a multiple-course group (n=94). Subjects were re-categorized into three groups according to maternal BMI at admission: group 1 (BMI < 23.0 kg/m<sup>2</sup>, n=234), group 2 (BMI 23.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>, n=166) and group 3 (BMI ≥ 25.0 kg/m<sup>2</sup>, n=315). Univariate and multiple logistic regression analyses were used for the statistical analysis.

## Results

Overall, the incidence of RDS was significantly lower in ACS-user groups than the non-user group, with lowest incidence in the multiple-course group (non-user vs. single-course vs. multiple-course: 44.3% vs. 41.1% vs. 11.7%,  $P < 0.001$ ). The incidence of RDS was not different among the three BMI groups. Multiple logistic regression analysis showed that single- and multiple-course of ACS was significantly associated with reduced incidence of RDS: single-course, odds ratio (OR) 0.593, 95% confidence interval (CI) 0.373, 0.942; multiple-course, OR 0.085, 95% CI 0.034, 0.213. However, maternal BMI was not associated with reduced incidence of RDS with different ACS-courses ( $P$  for interaction = 0.690).

## Conclusion

ACS therapy, especially when multiple-course was used, was significantly associated with reduced incidence of RDS, but maternal BMI did not influence its effectiveness.

**Keywords:** Preterm delivery; Antenatal corticosteroid; Respiratory distress syndrome; Maternal body mass index

1972년 Liggins와 Howie [1]에 의해 조산아의 다양한 합병증을 줄이는데 산전 부신피질호르몬의 효용성에 대해 발표한 이후 조산에서는 산전 부신피질호르몬의 투여에 대해 많은 연구가 이루어졌다. 임신 24주에서 34주 사이에 조산의 위험이 있는 임신부에게 산전 부신피질호르몬을 투여하는 것은 태아의 폐성숙을 촉진시켜 신생아 호흡곤란증후군을 예방하고, 신생아 사망, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈의 위험을 감소시킨다[2]. 1994년 National Institute of Child Health and Development (NICHD)의 Consensus Development Conference에서는 조산의 위험이 높은 임신부에게 산전 부신피질호르몬의 일회 투여를 조산아 합병증 예방을 위한 효과적인 치료법으로 권고하였다[3].

Received: 2011. 5.25. Revised: 2011. 7.19. Accepted: 2011. 9. 9.  
Corresponding author: Suk-Joo Choi, MD  
Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3546 Fax: +82-2-3410-0630  
E-mail: drmaxmix.choi@samsung.com

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 the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

산전 부신피질호르몬의 약의 종류와 용법은 NICHD 및 미국산부인과 학회에서 권고한 바에 따라 dexamethasone 6 mg을 12시간 간격으로 4회 근주하는 것 또는 betamethasone 12 mg을 24시간 간격으로 2회 근주하는 것의 두 가지 방법 중 하나를 선택하는 것이 일반적이다[1,4]. 근주한 약의 흡수 및 효과는 여러 가지 요인에 따라 달라질 수 있고, 특히 환자의 체중 또는 비만도가 중요한 요인 중 하나이다. 비만도 또는 체질량지수는 약의 분포용적에 영향을 미친다. Dexamethasone 또는 betamethasone은 일차적으로 간에서 대사될 뿐 아니라 간과 주위 조직에서도 대사된다[5]. 지방의 무게에 따른 혈류량은 비만인 경우에 정상보다 더 많고 혈류량은 분포용적에 영향을 미치므로 비만이 흡수에 영향을 주지 못할지라도 조직의 분포와 약의 배출에는 영향을 미친다.

본원에서 시행한 연구결과에 따르면 단태임신에서는 산전 부신피질호르몬이 조산아의 신생아 호흡곤란증후군 예방을 비롯한 주산기 예후를 호전시키는 효과가 있었으나[6] 다태임신에서는 산전 부신피질호르몬의 일회 또는 다회 투여가 주산기 예후를 호전시키지 못하는 것으로 나타났다[7]. 이는 다른 다태임신 연구에서 나타난 결과와 유사한 결과였다[8-10]. 이러한 이유로 다태임신부가 단태임신부에 비해 체질량지수가 더 크고 분포용적이 크거나 혈장량이 많기 때문이라는 가설이 제기되고 있으며 임신부의 비만도 또는 체질량지수와 관계 없이 산전 부신피질호르몬을 같은 용량으로 투여해도 그 용량이 충분한지에 대한 의문이 제기되었다. 본 연구에서는 임신부의 체질량지수에 따라 부신피질호르몬 일회 또는 다회 투여가 신생아 호흡곤란증후군을 비롯한 조산아 합병증 발생에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상 및 디자인

본 연구는 후향적 관찰 연구로 1996년 1월부터 2006년 12월까지 임신 24주 0일에서 33주 6일 사이에 입원하여 34주 이전에 분만한 임신부를 대상으로 하여 임신부와 신생아의 입원기록 및 퇴원 요약 등을 고찰하였다. 입원 시 진단은 1) 조기진통 또는 자궁경관무력증, 2) 조기 양막파수, 3) 모성 또는 태아 측 적응증으로 분류하였고, 모성 또는 태아 측 적응증은 전자간증을 비롯한 고혈압성 질환, 전치태반에 의한 출혈, 자궁내 태아 발육지연, 양수과소증, 양수과다증 등이었다. 이 중 다태임신과 자궁내 태아사망, 주요 태아 기형, 태반조기박리, 임신전 당뇨병(pregestational diabetes), 중증의 내과적-외과적 모성 질환을 제외하였다. 연구 대상에 포함된 임신부는 부신피질호르몬 투여 유무에 따라 비사용군과 사용군으로 분류하였고, 사용군은 다시 부신피질호르몬을 1회 투여 받은 군(일회 사용군)과 부신피질호르몬을 2회 이상 투여 받은 군(다회 사용군)으로 각각 분류하였다. 부신피질호르몬은 dexamethasone 또는 betamethasone 중 하나를 사용하였으며 서로 다른 약물 선택에 따른 적응증은 없었다. Dexamethasone은 6 mg을 12시간 간격으로 4회 근주하는 것을, betamethasone은 12 mg을 24시간 간격으로 2회 근주하는 것을 각각 1회(1주기)의 완전 투여요법으로 하였다. 부신피질

호르몬 사용군 중에서 1회의 완전 투여요법이 이루어지지 않은 상태에서 분만을 한 경우는 제외하였다. 부신피질호르몬의 다회 투여는 초기 1회 사용 후 7일이 지난 후 임상적 양상을 관찰하여 조산의 위험성과 임신부의 상태에 따라 결정하였다. 연구 대상은 입원 당시 체질량지수(body mass index, BMI)에 따라 1군(BMI < 23.0 kg/m<sup>2</sup>), 2군(BMI 23.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>), 3군(BMI ≥ 25.0 kg/m<sup>2</sup>) 세 군으로 재분류하였다.

연구분석 대상에 포함된 임신부들의 연령, 분만력, 입원 적응증, 입원 시 임신 주수, 분만 시 임신 주수, 입원 후 분만까지의 기간(입원-분만 잠복기), 분만 방법 및 용모양막염의 유무를 조사하였다. 임상적 용모양막염은 Gibbs 등[11]이 제시한 기준에 따라 다른 원인이 배제된 상태에서 37.8℃ 이상의 발열이 있으면서 임신부의 백혈구 증가(≥ 15,000/μL), 임신부 빈맥(≥ 100/분), 태아 빈맥(≥ 160/분), 자궁 압통, 악취가 나는 질 분비물 중에서 2가지 이상의 징후가 있을 때로 정의하였고, 조직학적 용모양막염은 태반조직 검사상 급성 염증성 변화를 검사하여 용모양막염이 확진된 경우로 하였다.

### 2. 신생아 이환의 진단

연구분석 대상 임신부들에게서 출생한 신생아들의 입원 기록 및 퇴원 요약을 토대로 출생 시 임신 주수, 출생 체중, 두위, 복위, 임신 주수에 비한 저체중아(small-for-gestational-age) 여부, 1분 및 5분 아프가 점수, 신생아 사망, 신생아 중환자실 입원 유무와 인공호흡기 치료 유무를 조사하였고, 신생아 중환자실 입원기간은 총 입원일수로, 인공호흡기 사용기간은 총 사용일수로 각각 계산하였다. 신생아 사망은 신생아 중환자실 입원 중 사망으로 정의하였다. 각 조산아 합병증의 진단 기준은 이전에 발표된 산전 부신피질호르몬의 다회 요법이 주산기 예후에 미치는 영향에 대한 논문에 제시한 기준을 따랐다[6]. 신생아 복합 합병증(composite morbidity)은 신생아 중환자실 입원 기간 중 신생아 사망, 신생아 호흡곤란증후군, 기관지폐 이형성증, 뇌실주위 백질연화증, 3도 이상의 뇌실내 출혈, 3도 이상의 미숙아 망막증, 2기 이상의 괴사성 장염, 의증 또는 증명된 조기 및 만기 신생아 패혈증 중 하나 이상의 조산아 합병증이 발생한 경우로 정의하였다.

### 3. 통계학적 분석

연속형 변수는 일원성 분산분석(one way analysis of variance) 또는 Kruskal-Wallis test를 통해 세 군 간의 차이를 검정하였고, 최소 유의차 검증(least significant difference)을 사용하여 사후 검증(post-hoc analysis)을 하였다. 세 군 간의 연속형 변수의 증감 경향은 Jonckheere-Terpstra test를 사용하였다. 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였고, 세 군 간의 범주형 변수의 증감 경향은 선형대 선형결합(linear-by-linear association)을 이용하여 검정하였다.

산전 부신피질호르몬의 1회 또는 다회 투여 및 임신부의 체질량지수가 조산아의 신생아 호흡곤란증후군의 발생에 독립적으로 미치는 영향을 분석하기 위하여 다중로짓 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 사용하였다. 다중회귀분석에서 교란변수는 단변량 분석에

**Table 1.** Demographic characteristics of the patients and pregnancy outcomes according to antenatal steroid exposure

	Non-user (n=244)	Single-course (n=377)	Multiple-course (n=94)	P-value
Age (yr)	30.6±4.4	30.9±3.8	31.1±3.7	0.433
Nulliparity	98 (40.2)	181 (48.0)	49 (52.1)	0.068
History of preterm delivery	31 (12.7)	53 (14.1)	13 (13.8)	0.888
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				0.834
< 23.0	76 (31.1)	127 (33.7)	31 (33.0)	
23.0-24.9	56 (23.0)	94 (24.1)	19 (20.2)	
≥ 25.0	112 (45.9)	159 (42.2)	44 (46.8)	
Indication for admission				<0.001
PTL or IIOC	124 (50.8)	133 (35.3)	33 (35.1)	
PPROM	70 (28.7)	168 (44.6)	47 (50.0)	
Maternal or fetal indications	50 (20.5)	76 (20.2)	14 (14.9)	
Gestational age at admission (wk)	30.1±2.8	29.2±2.9	28.5±2.3	<0.001 <sup>a</sup>
Gestational age at delivery (wk)	30.4±2.8	30.3±2.7	31.3±2.0	0.003 <sup>b</sup>
Admission-to-delivery interval (day)	0 [0-52]	5 [2-65]	14.5 [9-60]	<0.001 <sup>a</sup>
Hypertensive disorders <sup>c</sup>	44 (18.0)	64 (17.0)	11 (11.7)	0.364
Gestational DM	12 (4.9)	14 (3.7)	2 (2.1)	0.474
Type of ACS used				0.226
Dexamethasone	-	93 (24.7)	29 (30.9)	
Betamethasone	-	283 (75.3)	65 (69.1)	
Cesarean delivery	136 (55.7)	210 (55.7)	49 (52.1)	0.808
Clinical chorioamnionitis	19 (7.8)	22 (5.8)	7 (7.4)	0.608
Histologic chorioamnionitis	60/178 (33.7)	135/348 (38.8)	32/84 (38.1)	0.512

Bolding denotes significant findings.

Data are presented by mean ± standard deviation or number (%) or median [range].

PTL, preterm labor; IIOC, incompetent internal os of cervix; PPRM, preterm premature rupture of membranes; DM, diabetes mellitus; ACS, antenatal corticosteroid.

<sup>a</sup>Jonckheere-Terpstra test,  $P < 0.001$ .

<sup>b</sup>non-user vs. multiple-course,  $P < 0.05$ ; single-course vs. multiple-course,  $P < 0.05$ .

<sup>c</sup>gestational hypertension, mild & severe preeclampsia, superimposed preeclampsia, eclampsia, chronic hypertension.

서 각 군간 통계적인 차이가 있는 변수들로 하였다. 임신부의 체질량 지수와 산전 부신피질호르몬 투여 유무의 교호작용을 분석하기 위해 Deviance table을 분석하였다.  $P$ -value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

총 715명의 임신부가 최종 연구 분석 대상에 포함되었다. 이 중 부신피질호르몬 투여를 받지 않은 비사용군에 244명, 사용군에 471명이 포함되었고, 사용군은 일회 사용군에 377명, 다회 사용군에 94명이 각각 포함되었다.

먼저 산전 부신피질호르몬의 일회 또는 다회 투여가 주산기 예후에 미치는 영향을 분석하였다. 산전 부신피질호르몬 비사용군, 일회 사용군 및 다회 사용군은 입원의 적응증, 입원 시 임신 주수, 분만 시 임신 주수 및 입원-분만 잠복기가 차이가 있었고, 그 외의 임신부 특성이나 임신 결과는 세 군 간 차이가 없었다(Table 1). 신생아의 출생 체중 및 복위는 다회 사용군이 일회 사용군과 비사용군에 비해 컸다(Table 2). 4점 미만의 1분 아프가 점수 및 7점 미만의 5분 아프가 점수의 신생아는 비사용군에 비해 일회 사용군 및 다회 사용군이 유의하게 적었다. 인공호흡기 사용률은 비사용군이 가장 높았으며, 일회 사용군, 다회 사용군 순으로 감소하는 경향을 보였다. 그러나 인공호흡기 사용기간은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 세 군 중 신생아 호흡곤란증후군 및 기관지폐이형성증의 발생 빈도는 다회 사용군에서 가장 적게 발생하였다. 그러

**Table 2.** Perinatal outcomes of the preterm neonates according to antenatal steroid exposure

	Non-user (n = 244)	Single-course (n = 377)	Multiple-course (n = 94)	P-value
Gestational age at delivery (wk)	30.4 ± 2.8	30.2 ± 2.7	31.3 ± 2.0	0.003 <sup>a</sup>
Sex (male)	142 (58.2)	198 (52.5)	59 (62.8)	0.131
Birth weight (kg)	1.51 ± 0.52	1.52 ± 0.54	1.69 ± 0.45	0.011 <sup>a</sup>
Head circumference (cm)	28.1 ± 3.1	27.9 ± 3.2	28.8 ± 2.8	0.067
Abdominal circumference (cm)	23.23 ± 3.2	23.4 ± 3.3	24.5 ± 3.1	0.004 <sup>a</sup>
SGA	24 (9.8)	37 (9.8)	8 (8.5)	0.921
1 min apgar score < 4	70 (28.8)	49 (13.0)	14 (14.9)	<0.001
5 min apgar score < 7	78 (32.1)	55 (14.6)	12 (12.8)	<0.001
NICU admission	240 (98.4)	369 (97.9)	94 (100)	0.358
Duration of NICU stay (day)	35 [2-199]	34 [1-318]	28 [3-275]	0.060
Ventilator treatment	153 (62.7)	201 (53.5)	37 (39.4)	<0.001
Duration of assisted ventilation (day)	5 [1-197]	5 [1-317]	3 [1-213]	0.102
Neonatal mortality	15 (6.1)	14 (3.7)	2 (2.1)	0.184
Respiratory distress syndrome	108 (44.3)	155 (41.1)	11 (11.7)	<0.001
Bronchopulmonary dysplasia	48 (19.7)	83 (22.1)	6 (6.4)	0.002
Periventricular leukomalacia	8 (3.3)	13 (3.5)	2 (2.1)	0.806
Intraventricular hemorrhage (≥ grade 3)	7 (2.9)	12 (3.2)	0 (0)	0.221
Retinopathy of prematurity (≥ grade 3)	16 (6.6)	24 (6.4)	3 (3.2)	0.463
Necrotizing enterocolitis (≥ stage 2)	8 (3.3)	6 (1.6)	1 (1.1)	0.272
Suspected or proven early sepsis	13 (5.3)	33 (8.8)	6 (6.4)	0.255
Suspected or proven late sepsis	17 (7.0)	34 (9.0)	5 (5.3)	0.399
Composite morbidity <sup>b</sup>	132 (54.1)	208 (55.2)	29 (30.9)	0.001

Bolding denotes significant findings.

Data are presented by mean ± standard deviation or number (%) or median [range].

SGA, small-for-gestational-age; NICU, neonatal intensive care unit.

<sup>a</sup>Non-user vs. multiple-course,  $P < 0.05$ ; single-course vs. multiple-course,  $P < 0.05$ .

<sup>b</sup>Defined as having more than one of the following: neonatal death, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage (≥ grade 3), retinopathy of prematurity (≥ grade 3), necrotizing enterocolitis (≥ stage 2), suspected or proven early and late neonatal sepsis.

나 그 외의 조산아 합병증의 발생 빈도는 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 전반적인 신생아의 조산 합병증의 발생 빈도를 분석하기 위한 지표인 신생아 복합 합병증의 위험은 다회 사용군의 신생아가 가장 낮았다(Table 2). 각 군에서 betamethasone 또는 dexamethasone의 사용 빈도는 차이가 없었다. Betamethasone 사용군과 dexamethasone 사용군 사이에 신생아 호흡곤란증후군의 발생빈도는 차이가 있었으나 두 군의 산모 연령, 입원 시 임신 주수, 분만 시 임신 주수, 입원 적응증, 조직학적 용모양막염, 저체중아가 서로 다르기 때문에 이를 다중로지회귀분석

으로 보정한 결과 부신피질호르몬의 종류는 신생아 호흡곤란증후군의 발생과 통계적으로 의미 있는 연관성이 없었다(odds ratio [OR] 1.769 95% confidence interval [CI] 0.932, 3.356).

임신부의 입원 당시 체질량지수에 따라 1군(BMI < 23.0 kg/m<sup>2</sup>), 2군(BMI 23.0–24.9 kg/m<sup>2</sup>), 3군(BMI > 25.0 kg/m<sup>2</sup>)으로 분류하고 각 군별로 임신부의 입원 당시 인구학적 특성 및 임신 경과를 비교하였다(Table 3). 임신부의 연령 및 입원 적응증, 입원 시 임신 주수에는 세 군 간에 유의한 차이가 있었으나 분만 시 임신 주수는 세 군 간 유의한 차이가 없었

**Table 3.** Demographic characteristics of the patients and pregnancy outcomes according to maternal body mass index

	<b>Group 1</b> (BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> ) (n=1234)	<b>Group 2</b> (BMI 23-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n=166)	<b>Group 3</b> (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) (n=315)	<b>P-value</b>
Age (yr)	29.9 ± 3.8	31.2 ± 3.7	31.2 ± 4.2	<0.001 <sup>a</sup>
Nulliparity	126 (53.8)	99 (59.6)	162 (51.4)	0.227
History of preterm delivery	26 (11.1)	26 (15.7)	45 (14.3)	0.375
Indication for admission				<0.001
PTL or IIOC	123 (52.6)	69 (41.6)	98 (31.1)	
PPROM	86 (36.8)	75 (45.2)	124 (39.4)	
Maternal or fetal indications	25 (10.7)	22 (13.3)	92 (29.5)	
Gestational age at admission (wk)	29.0 ± 2.9	29.4 ± 2.8	29.7 ± 2.7	0.015 <sup>ab</sup>
Gestational age at delivery (wk)	30.2 ± 2.7	30.4 ± 2.8	30.7 ± 2.6	0.059 <sup>a</sup>
Admission-to-delivery interval (day)	4 [0-65]	4 [0-60]	4 [0-65]	0.794
Use of ACS				0.834
Non-user	76 (32.5)	56 (33.7)	112 (35.6)	
Single-course	127 (54.3)	91 (54.8)	159 (50.5)	
Multiple-course	31 (13.2)	19 (11.4)	44 (14.0)	
Type of ACS used				0.671
Dexamethasone	37 (23.4)	30 (27.3)	55 (27.2)	
Betamethasone	121 (76.6)	80 (72.7)	147 (72.8)	
Hypertensive disorders <sup>c</sup>	15 (6.4)	17 (10.2)	87 (27.6)	<0.001
Gestational DM	3 (1.3)	6 (3.6)	19 (6.0)	0.017
Cesarean delivery	118 (50.4)	77 (46.4)	200 (63.5)	<0.001
Clinical chorioamnionitis	8 (3.4)	15 (9.0)	25 (7.9)	0.044
Histologic chorioamnionitis	81/193 (42.0)	54/143 (37.8)	92/274 (33.6)	0.179

Bolding denotes significant findings.

Data are presented by mean ± standard deviation or number (%) or median [range].

PTL, preterm labor; IIOC, incompetent internal os of cervix; PPRM, preterm premature rupture of membranes; ACS, antenatal corticosteroid; DM, diabetes mellitus.

<sup>a</sup>Jonckheere-Terpstra test,  $P < 0.05$ .

<sup>b</sup>Non-user vs. multiple-course,  $P < 0.05$ .

<sup>c</sup>Gestational hypertension, mild & severe preeclampsia, superimposed preeclampsia, eclampsia, chronic hypertension.

다. 임신성 고혈압성 질환, 임신성 당뇨, 임상적 용모양막염, 제왕절개수술률도 유의한 차이가 있었고, 특히 2군 및 3군에서 임신성 고혈압성 질환, 임신성 당뇨, 제왕절개수술률이 높았다.

임신부의 체질량지수에 따른 세 군의 신생아의 예후에 대한 결과를 분석하였다(Table 4). 출생 시 임신 주수, 성별, 임신 주수에 비한 저체중아 및 두위, 출생 체중, 신생아의 복위는 세 군에서 차이가 없었다. 전기 신생아 패혈증을 제외한 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 신생아 중환자실 입원을 및 입원기간, 인공호흡기 사용률, 인공호흡기 사용기간, 신생아 호흡곤란증후군, 기관지폐 이형성증, 뇌실 주위 백질연화증, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈, 미숙아 망막증, 말기 신생아 패혈증 및 신생아 복합 합병증의 발생 빈도는 세 군 간에 유의한 차이가 없었다.

각 체질량지수군을 산전 부신피질호르몬 비 사용군, 일회 사용군과 다회 사용군으로 분류하여 신생아 호흡곤란증후군 및 신생아 복합 합병증의 발생 빈도를 분석하였다(Table 5). 각 체질량지수군에서 산전 부신피질호르몬의 투여군에 따른 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도는 유의한 차이가 있었고, 특히 다회 사용군에서 그 발생 빈도가 가장 낮았다. 신생아 복합 합병증의 발생 빈도도 유사한 결과를 보였다. 그러나 산전 부신피질호르몬 비사용군, 일회 사용군 및 다회 사용군 각각에서 각 체질량지수군에 따른 신생아 호흡곤란증후군 및 신생아 복합 합병증의 발생 빈도는 차이가 없었다. 신생아 호흡곤란증후군의 발생에 있어 임신부의 체질량지수군과 산전 부신피질호르몬 사용군의 교호작용은 유의하지 않았다( $P=0.690$ ).



**Table 4.** Perinatal outcomes of the preterm neonates according to maternal body mass index

	<b>Group 1</b> (BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 234)	<b>Group 2</b> (BMI 23-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 166)	<b>Group 3</b> (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 315)	<b>P-value</b>
Gestational age at delivery (wk)	30.2 ± 2.7	30.4 ± 2.8	30.7 ± 2.6	0.059 <sup>a</sup>
Sex (male)	139 (59.4)	91 (54.8)	169 (53.7)	0.390
Birth weight (kg)	1.50 ± 0.50	1.57 ± 0.57	1.56 ± 0.52	0.336
Head circumference (cm)	28.0 ± 3.1	28.0 ± 3.4	28.2 ± 3.1	0.561
Abdominal circumference (cm)	23.3 ± 3.3	23.5 ± 3.3	23.6 ± 3.2	0.458
SGA	18 (7.7)	18 (10.8)	33 (10.5)	0.471
1 min apgar score < 4	39 (16.7)	30 (18.1)	64 (20.4)	0.531
5 min apgar score < 7	47 (20.1)	37 (22.3)	61 (19.4)	0.756
NICU admission	231 (98.7)	160 (96.4)	312 (99)	0.965
Duration of NICU stay (day)	36 [1-318]	36 [3-226]	30 [1-275]	0.136 <sup>a</sup>
Ventilator treatment	126 (54.1)	93 (56.0)	172 (54.6)	0.926
Duration of assisted ventilation (day)	6 [1-317]	4 [1-121]	4 [1-213]	0.291
Neonatal mortality	9 (3.8)	7 (4.2)	15 (4.8)	0.870
Respiratory distress syndrome	96 (41.0)	60 (36.1)	118 (37.5)	0.561
Bronchopulmonary dysplasia	49 (21.0)	29 (17.5)	59 (18.7)	0.648
Periventricular leukomalacia	8 (3.4)	6 (3.6)	9 (2.9)	0.883
Intraventricular hemorrhage (≥ grade 3)	6 (2.6)	5 (3.0)	8 (2.5)	0.158
Retinopathy of prematurity (≥ grade 3)	15 (6.4)	12 (7.2)	16 (5.1)	0.609
Necrotizing enterocolitis (≥ stage 2)	6 (2.6)	2 (1.2)	7 (2.2)	0.481
Suspected or proven early sepsis	10 (4.3)	18 (10.8)	24 (7.6)	0.044
Suspected or proven late sepsis	17 (7.3)	10 (6.0)	29 (9.2)	0.435
Composite morbidity <sup>b</sup>	121 (51.7)	88 (53.0)	160 (50.8)	0.898

Bolding denotes significant findings.

Data are presented by mean ± standard deviation or number (%) or median [range].

SGA, small-for-gestational-age; NICU, neonatal intensive care unit.

<sup>a</sup>Jonckheere-Terpstra test, *P* < 0.05.

<sup>b</sup>Defined as having more than one of the following: neonatal death, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage (≥ grade 3), retinopathy of prematurity (≥ grade 3), necrotizing enterocolitis (≥ stage 2), suspected or proven early and late neonatal sepsis.

그러나 산전 부신피질호르몬 비사용군, 일회 사용군, 다회 사용군 및 각 체질량지수군 간에 임신부 특성 및 임신 결과가 다르므로 이를 보정하기 위해 다변량 분석을 시행하였다(Table 6). 입원 시 임신 주수, 분만 시 임신 주수, 분만 주수, 입원 적응증의 차이, 임신성 고혈압성 질환, 임신성 당뇨, 임상적 용모양막염, 제왕절개수술 등 단변량 분석에서 각 군별로 유의한 차이가 있었던 교란인자들을 독립 변수로 하여 다중로짓회귀분석을 시행한 결과 산전 부신피질호르몬의 일회 사용과 다회 사용은 각각 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도를 의미 있게 감소시켰다. 그러나 임신부의 체질량지수는 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도와 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

## 고찰

본 연구는 임신부의 비만도에 따라 산전 부신피질호르몬의 효과를 비교해보기 위해 신생아의 호흡곤란증후군 및 신생아 복합 합병증의 발생 빈도를 비교 분석하고 또한 산전 부신피질호르몬의 일회 요법에 비하여 다회 요법이 조산아의 예후에 어떠한 차이를 보이는지를 비교 분석하고자 한 것이다. 본 연구의 결과에 따르면 산전 부신피질호르몬을 다회 투여 받은 임신부에게서 출생한 신생아는 비사용군 또는 일회 투여군에 비해 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도와 인공호흡기 사용률 및 신생아 복합 합병증의 발생 빈도가 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 그러나 전반적인 조산아의 신생아 예후는 임신부의 체질량지수에 따른 차이가 없었다.

**Table 5.** Incidence of respiratory distress syndrome and composite morbidity according to maternal body mass index and antenatal steroid exposure

	Non-user (n = 244)	Single-course (n = 377)	Multiple-course (n = 94)	P-value
RDS				
Group 1 (BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 234)	37/76 (48.7)	56/127 (44.1)	3/31 (9.7)	0.001
Group 2 (BMI 23-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 166)	25/56 (44.6)	33/91 (36.3)	2/19 (10.5)	0.028
Group 3 (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 315)	46/112 (41.1)	66/159 (41.5)	6/44 (13.6)	0.002
P-value	0.586	0.506	0.857	
Composite morbidity				
Group 1 (BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 234)	42/76 (55.3)	70/127 (55.1)	9/31 (29.0)	0.025
Group 2 (BMI 23-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 166)	36/56 (64.3)	46/91 (50.5)	6/19 (31.6)	0.037
Group 3 (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 315)	54/112 (48.2)	92/159 (57.9)	14/44 (31.8)	0.007
P-value	0.139	0.535	0.965	

Bolding denotes significant findings.

RDS; respiratory distress syndrome,, BMI; body mass index

**Table 6.** Relationship between the incidence of respiratory distress syndrome and independent variables analyzed by multiple logistic regression

Variables	OR	95% CI	P-value
Gestational age at admission (wk)	0.793	0.677, 0.929	0.004
Gestational age at delivery (wk)	0.631	0.511, 0.781	<0.001
Birth weight (kg)	1.563	0.748, 3.265	0.235
Preterm premature rupture of membranes	1.039	0.637, 1.694	0.879
Hypertension	0.441	0.153, 1.274	0.131
Gestational diabetes	1.079	0.411, 2.834	0.878
Cesarean delivery	2.326	1.475, 3.667	<0.001
Clinical chorioamnionitis	1.355	0.608, 3.024	0.457
Maternal BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.973	0.913, 1.038	0.408
Single-course of ACS	0.593	0.373, 0.942	0.027
Multiple-course of ACS	0.085	0.034, 0.213	<0.001

Bolding denotes significant findings.

OR; odds ratio, CI; confidence interval, BMI; body mass index, ACS; antenatal corticosteroid.

현재까지 보고된 임신부의 체질량지수에 따른 산전 부신피질호르몬의 효과 또는 혈중 농도에 대한 연구는 Gyamfi 등[12]이 2010년 발표한 45명의 임신부의 혈중 및 태아의 호르몬 농도를 비교한 연구와 Hashima 등[13]이 산전 부신피질호르몬을 투여한 183명의 임신부를 대상으로 임신전 체질량지수와 조산 신생아의 합병증을 분석한 두 가지 연구가 있다. 두 연구 모두에서 본 연구와 마찬가지로 임신부의 체질량지수와 산전 부신피질 호르몬의 효과 및 혈중 농도는 차이가 없는 것으로 나타났다. 본 연구와 가장 유사한 Hashima 등[13]의 연구와 본 연구의 차이점은 임신전 체질량지수가 아닌 산전 부신피질호르몬을 투여할 당시의 체질량지수를 기준으로 한 점이다. 임신전 체질량지수도 중요한 변수이지만, 약물투여 시의 임신 주수 및 임신중 체중증가 등에 따라 임신부의 체중이 달라질 수 있고, 약물을 투여할 당시의 체질량지수가 약의 조직 분포에 영향을 미친다는 점을 고려할 때 산전 부신피질호르몬

의 효과를 분석하는데 있어 임신전 체질량지수보다 투여 당시의 체질량지수가 더 적합하다고 할 수 있겠다.

이 연구에서 체질량지수는 한국비만협회에서 제안한 표준치를 참고로 하였다. 이 체질량지수는 일반 인구를 기준으로 하였기 때문에 임신부의 비만도를 평가하는 데 있어서는 적합하지 않을 수 있다. 그러나 현재 정립되어 있는 임신부의 비만도 평가 기준이 없으므로 기존의 일반 인구의 체질량지수를 참고로 하였다. 그러나 본 결과에서 체질량지수에 따른 산전 부신피질호르몬의 효과가 차이가 없는 것으로 나타났으므로 체질량지수를 임신부의 기준으로 재분류하여 연구할 필요는 없을 것으로 생각된다. 또한 이 연구에서는 세 군 간에 입원 당시의 임신 주수, 입원 적응증, 입원-분만 잠복기, 임신성 용모양막염, 제왕절개수술률, 고혈압 및 임신성 당뇨의 유무의 차이가 통계적으로 차이가 있었다. 이러한 인자들, 특히 입원 당시의 입원 주수는 조산아 예후에 영향을 미칠

수 있으므로 신생아 호흡곤란증후군을 포함한 신생아의 예후에 영향을 미치는 교란인자로 작용할 수 있다. 그러나 위의 교란인자를 보정한 이후에도 임신부의 체질량지수는 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도에 영향을 주지 않았다.

현재까지 조산의 합병증을 줄이기 위해 24주에서 34주 사이의, 7일 이내에 조산의 위험이 있는 임신부에게 산전 부신피질호르몬을 일회 요법으로 투여하는 것이 현재까지 가장 보편화되어 있는 방법이다[14,15]. 그러나 1회 투여 후 7일 이상이 경과된 이후에도 조산의 위험이 지속되거나 재발한 경우 반복 또는 다회 투여를 하는 것이 조산아 예후를 호전시킬 수 있는지에 대해서 아직 뚜렷한 결론이 없는 실정이다. 2000년 NICHD Consensus Development Conference에서는 충분한 연구 결과가 나오기 전까지는 부신피질호르몬의 다회 투여를 보류하라는 권고를 한 바 있다[14]. 그러나 최근 여러 무작위 대조군 연구 및 메타분석에서 산전 부신피질호르몬의 다회 요법이 신생아의 호흡기계 합병증을 감소시킬 수 있다는 연구결과가 있어[16-18] 지난 2011년 2월 미국산부인과학회에서는 초회 산전 부신피질호르몬 투여 후 2주 이상 경과하였는데도 조산의 위험이 재발하거나 지속되는 경우 1주 이내 분만할 가능성이 높은 임신부에게 32주 6일 이전에는 1회의 반복 투여를 고려할 수 있다고 하였다. 그러나 반복적인 다회 투여에 대한 상반된 조산아 예후에 대한 연구 결과와 모체 또는 신생아의 감염성 질환의 증가 위험이 있으므로 3회 이상의 다회 투여는 추천되지 않는다고 발표하였다[4]. 본 연구에서도 산전 부신피질호르몬에 다회 노출된 조산아는 1회 투여에 비해 용모양막염이나 신생아 패혈증과 같은 감염성 합병증 또는 출생 체중의 감소 등과 같은 위험은 증가시키지 않으면서 신생아 호흡곤란증후군뿐 아니라 기관지-폐이형성증, 과사성 장염의 발생 빈도가 유의하게 감소하였고 인공호흡기 사용 빈도도 낮다는 결과가 나왔다.

본 연구는 신생아의 단기적인 예후만을 추적했을 뿐, 장기적으로 유아기 또는 소아기에 어떠한 예후를 나타내는지에 대해서는 다루지 않은 한계점과 임신부의 감염의 위험을 증가시킬 뿐 아니라 시상하부-뇌하수체-아드레날린축에 미치는 영향은 고려하지 않은 점, 전향적 무작위 연구가 아니고 의무기록에 의존한 후향적 연구라는 점에서 한계점을 지니고 있다.

결론적으로 본 연구 결과 산전 부신피질호르몬의 투여, 특히 다회 투여는 조산아의 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도, 인공호흡기 사용률 및 신생아 복합 합병증의 발생 빈도의 감소와 유의한 관계가 있으나 임신부의 체질량지수에 따른 차이는 없는 것으로 나타났다. 따라서 임신부의 체질량지수를 기준으로 산전 부신피질호르몬의 용량을 조절하는 것은 현재로서는 불필요할 것으로 생각되나 향후 더 많은 임신부를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## References

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
2. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
3. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994;12:1-24.
4. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011;117:422-4.
5. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PA, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:39-45.
6. Cho HJ, Seo ES, Song SE, Jung KL, Choi SJ, Oh SY, et al. The effect of multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on perinatal outcome of the preterm neonates. *Korean J Obstet Gynecol* 2007;50:741-50.
7. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:173-9.
8. Al-Yatama MK, Al Essa M, Omu AE, Al-Shamali I, Egbase P, Rashwan N. Effect of repeated doses of dexamethasone on the incidence and severity of respiratory distress syndrome in multifetal gestation between 24 and 34 weeks. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:26-33.
9. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:388-92.
10. Turrentine MA, Wilson PD, Wilkins IA. A retrospective analysis of the effect of antenatal steroid administration on the incidence of respiratory distress syndrome in preterm twin pregnancies. *Am J Perinatol* 1996;13:351-4.
11. 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.
12. Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Peaceman A, Sorokin Y, et al. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:219.e1-5.
13. Hashima JN, Lai Y, Wapner RJ, Sorokin Y, Dudley DJ, Peaceman A, et al. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:263.e1-5.
14. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Cons-



- ens Statement 2000;17:1-18.
15. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004454.
  16. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2009;200:248.e1-9.
  17. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. Am J Obstet Gynecol 2006;195:633-42.
  18. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD003935.

## 임산부의 체질량지수에 따라 산전 부신피질호르몬 치료가 신생아 호흡곤란증후군의 발생에 미치는 영향

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

조은주, 곽혜민, 지현영, 차현화, 최석주, 오수영, 노정래, 김종화

### 목적

임산부의 체질량지수(body mass index, BMI)에 따라 산전 부신피질호르몬의 투여가 조산아의 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

### 연구방법

임신 24주-34주에 조산한 715명의 임산부들을 대상으로 후향적 고찰을 시행하였다. 연구대상은 부신피질호르몬 투여 유무 및 횟수에 따라 부신피질 비사용군(244명), 일회 사용군(377명), 다회 사용군(94명)으로 각각 분류하고 입원 시 임산부의 체질량지수에 따라 1군(BMI < 23.0 kg/m<sup>2</sup>, 234명), 2군(BMI 23.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>, 166명), 3군(BMI ≥ 25.0 kg/m<sup>2</sup>, 315명)으로 재분류하였다.

### 결과

신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도는 비사용군에 비해 사용군이 유의하게 낮았으며, 다회 사용군에서 가장 낮은 발생 빈도를 보였다(44.3% vs. 41.1% vs. 11.7%,  $P < 0.001$ ). 그러나 임산부의 체질량지수군에 따른 세 군 간에 신생아 호흡곤란증후군의 발생빈도는 유의한 차이가 없었다. 다중로짓 회귀분석 결과 산전 부신피질호르몬 투여는 신생아 호흡곤란증후군의 위험을 의미 있게 감소시켰다. 그러나 임산부의 체질량지수는 각 부신피질호르몬 투여군에서 신생아 호흡곤란증후군의 발생 빈도와 상관이 없었다( $P$  for interaction=0.690).

### 결론

산전 부신피질호르몬 투여, 특히 다회 요법은 신생아 호흡곤란증후군의 위험을 감소시켰으나 임산부의 체질량지수에 따른 차이는 없었다.

**중심단어:** 조산, 산전 부신피질호르몬, 신생아 호흡곤란증후군, 체질량지수