

조산아에서 산전 황산마그네슘 투여의 신경보호작용 효과

고려대학교 의과대학 산부인과학교실
오 민 정Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate
on Neuroprotection in Preterm Infants

Min-Jeong Oh, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Although the survival of preterm infants has improved with advances in perinatal care, the occurrence of cerebral palsy has increased further, because infants who would previously have died now survive with their cerebral pathology. In several observational studies, preterm infants whose mothers received magnesium sulfate were reported to have marked reductions in cerebral palsy, as compared with infants of untreated mothers. From meta-analyses of 5 randomized controlled trials of magnesium sulfate therapy given to the mother prior to very preterm birth, magnesium sulfate reduced the rate of cerebral palsy by approximately 30% (relative risk [RR] 0.68, 95% confidence interval [CI] 0.54-0.87) and moderate to severe cerebral palsy (by 40-45%) without increasing the rate of death in 6,145 infants (RR 10.4, 95% CI 0.92-1.17). Given the relative safety of magnesium sulfate for the mother and the lack of evident risk regarding infant mortality, magnesium sulfate should be considered for use as a neuroprotectant in the setting of anticipated preterm birth.

Key Words : Cerebral palsy, Magnesium sulfate, Preterm

최근 신생아 집중치료술의 발달로 조산아들의 생존율은 현저하게 향상되었으나 뇌성마비의 빈도는 오히려 이로 인해 증가하는 추세이다.¹ 뇌성마비는 미성숙한 뇌에 출생 시 또는 출생 전후의 여러 원인인자에 의해 비진행성 병변이나 손상이 발생하여 운동과 자세의 장애를 보이게 되는 질병군으로, 조산이 뇌성마비 발생의 가장 큰 위험인자로 작용하고 있다.² 실제로 전체 뇌성마비 발생의 빈도는 1,000명의 생존 출생아당 1-2명 정도이나 이를 분만 당시 임신 주수에 따라 분석해보면, 37주 이상의 만삭아에서는 0.1%, 32-36주 0.7%, 28-31주 6%로 점차 증가하는 것을 볼 수 있고, 22-27주 사이에서는 그 발생빈도가 14%로 급격하게 높아지는 것으로 나타나고 있으며² 새로 진단되는

뇌성마비의 약 1/4은 34주 이전에 출생한 조산아에게서 발생한다.^{3,4}

뇌성마비의 발생이 가정과 사회에 주는 경제적 부담은 실로 막대하다. 검사 및 재활치료 등을 위한 의료비와 같은 직접비용뿐 아니라 일상생활을 영위하는데 필요한 여러 가지 간접비용이 발생하게 되는데 장애인들을 위한 사회간접자본이 잘 되어 있는 미국에서도 한 사람의 뇌성마비 환자가 평생 필요한 비용이 백만달러 정도에 이른다고 한다.⁵ 의학계의 많은 노력에도 불구하고 현재로서는 뇌성마비의 완치는 불가능하기 때문에 따라서 뇌성마비의 발생 자체를 예방하기 위한 노력이 최선이라고 할 수 있다.

황산마그네슘(magnesium sulfate)은 산과 영역에서 임신성 고혈압 환자의 경련을 예방하고 치료하기 위해 오랫동안 사용되어 오던 약제로 조기진통 환자에서 자궁의 수축을 억제하기 위해서도 사용되어 왔다. 1995년 Nelson과 Grether가 1,500 g 미만의 극소저체중출생아에서 뇌성마

접수 : 2013년 9월 6일, 승인 : 2013년 9월 24일
주관책임자 : 오민정, 152-703 서울특별시 구로구 구로동길 97
고려대학교 구로병원 산부인과
전화 : 02)2626-3141/1833, 전송 : 02)838-1560
E-mail : mjohmd@korea.ac.kr

비가 발생한 군에서 발생하지 않은 군에 비해 출생전 황산 마그네슘을 투여받은 경우가 적었다는 연구결과(odds ratio [OR] 0.14, 95% confidence interval [CI] 0.05–0.51)를 발표한 이후⁶ 황산마그네슘이 뇌성마비 발생에 미치는 효과에 대한 연구가 활발하게 이루어지기 시작하였다. 그 결과 일부 관찰적 연구에서는 비슷한 결과가 보고되기도 하였으나^{7,8} 또 다른 연구들에서는 상반된 결과가 보고되는 등^{9–11} 일관된 양상을 보이지 않았고, 이후 황산마그네슘의 뇌성마비 예방 효과에 대한 전향적 무작위 조절 연구가 이루어지게 되었다.

이에 저자는 지금까지 이루어진 전향적 무작위 조절 연구의 결과를 중심으로 황산마그네슘의 신경보호작용 효과에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 황산마그네슘의 동물실험결과

마그네슘의 신경보호작용은 다수의 신생아기의 뇌손상 동물모델에서 확인된 바 있다. 1995년 Marret 등은 *Amanita Muscaria* 라고 하는 버섯으로부터 유래된 ibotenate라는 흥분독소(excitotoxin)를 두개강 내에 주사하여 생쥐의 주산기 뇌손상 모델을 만들었는데 ibotenate를 생후 5일째에 주사한 경우에는 사람에서의 뇌실주위 백질연화증(periventricular leukomalacia)과 비슷한 낭성변화를 동반한 백질손상(white-matter damage)이 나타났고 생후 10일째에 주사한 경우에는 만삭 영아에서 나타나는 뇌경색 유사병변이 나타났다. 그런데 생후 5일째 ibotenate와 함께 황산마그네슘을 투여한 경우에는 백질연화증과 비슷한 낭성변화가 생기지 않는 것을 볼 수 있었던 반면, 생후 10일째에 황산마그네슘을 같이 투여한 경우에는 뇌경색 유사병변의 발생을 억제하는 효과가 나타나지 않았다.¹² 이와 같이 생쥐모델에서 흥분독소에 의해 나타난 병변이 뇌의 성숙단계에 따라 다르게 나타난 것을 고려해 볼 때 사람에서 마그네슘에 의한 신경보호작용은 임신 26–34주 사이에 가장 효과적으로 나타나고 만삭이 되었을 때는 그 효과가 줄어든 것으로 추측할 수 있다.¹³

황산마그네슘의 신경보호작용은 저산소성 허혈성(hy-

poxic-ischemic) 동물모델에서도 보고된 바 있는데 생후 7일된 쥐에 저산소성 허혈성 손상을 야기한 후에 황산마그네슘을 투여했을 때 세포사멸(apoptosis)이 감소하는 것을 볼 수 있었다.¹⁴ 또한 갓 태어난 새끼돼지를 저산소증에 노출시키게 되면 신경세포의 핵막기능이 변화되어 핵내에서 세포사멸단백의 칼슘의존성 전사가 일어나게 되어 결국에는 신경세포의 세포사멸과정이 일어나게 되는데 저산소증에 노출되기 전에 마그네슘을 투여하게 되면 세포사멸과정이 일어나는 것을 방지할 수 있었다.¹⁵

2. 황산마그네슘의 신경보호작용의 기전

황산마그네슘이 신경보호작용을 나타낼 수 있는 기전에 대해서는 다음과 같은 마그네슘의 생체내작용과 관련될 수 있다. 첫째, 마그네슘은 염증유발 사이토카인(proinflammatory cytokines)과 자유라디칼(free radical) 합성을 감소시킴으로 항염작용을 나타내어 세포사멸을 감소시킨다.¹⁶ 둘째, 흥분성 신경전달물질인 glutamate의 수용체인 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체를 차단함으로써 흥분성 자극의 전달을 감소시킨다. NMDA 수용체가 차단되게 되면 세포내로의 칼슘의 유입이 감소하게 되어 활동전위(action potential)의 전파가 감소하게 되는 것이다.¹⁷ 셋째, 황산마그네슘은 뇌혈관을 확장시켜 신생아 뇌에서 뇌혈류를 증가시킴으로 저산소증과 허혈성 조직손상을 감소시키는 역할을 한다.¹⁸ 이와 같은 마그네슘의 작용에 의해 황산마그네슘 투여시 신경보호작용이 나타날 가능성이 있다.

3. 전향적 무작위 조절연구의 결과

관찰적 연구에서 황산마그네슘이 신경보호작용의 효과를 나타낼 가능성이 보고된 이후 1990년대 후반 이를 입증하기 위한 전향적 무작위 연구가 시행되었다. 황산마그네슘의 신생아 신경보호작용 효과를 확인하기 위한 목적을 가지고 시행된 4개의 연구결과가 보고되었으며 그 외 Magpie 연구는 황산마그네슘의 자간증 예방효과를 보기 위한 전향적 연구이나 신경보호작용 효과에 대한 결과도 분석이 가능하였기 때문에 후에 메타분석에 이용되었다.

1) The Magnesium and Neurological Endpoints Trial (MagNET) (1995-1997, 미국)

MagNET trial¹⁹에서는 임신 24-33주 사이의 조기진통 또는 조기양수파막 환자들을 대상으로 황산마그네슘의 신경보호작용을 평가하기 위한 군(neuroprotection arm)과 자궁수축 억제효과(tocolytic arm)를 평가하기 위한 군으로 나누어 연구를 시행하였다. 자궁목의 확장이 4 cm 이하인 산모는 자궁수축 억제효과 평가군으로 배정되었고(황산마그네슘 투여군; 산모 46명, 태아 55명, 다른 자궁수축억제제 투여군; 산모 46명, 태아 51명), 산모 자궁목이 4 cm 이상 확장되어 분만이 임박했다고 판단된 57명의 산모는 신경보호작용 평가군으로 배정되어 4 g의 황산마그네슘을 정맥내 대량주입(bolus)하거나(산모 29명, 태아 30명), 위약으로 등장성 생리식염수를 투여하였다(산모 28명, 태아 29명). 일차결과로는 소아의 복합유해결과(composite adverse pediatric health outcomes)로 정의하여 영아사망률과 뇌실주변 백질연화증, 뇌실내출혈, 뇌성마비 등을 포함하여 분석하였는데 자궁수축 억제효과 평가군과 신경보호작용 평가군을 각각 따로 분석하였을 때 대조군과 의미있는 차이를 보이지는 않았으며(자궁수축 억제효과 평가군 29% vs 18%, $P=.18$; 신경보호작용 평가군 37% vs 21%, $P=.25$) 두 군을 함께 분석하였을 때 황산마그네슘 투여군에서의 복합유해결과가 32% (27/85), 위약군에서 19% (15/80)로 보고되어 통계적 유의성을 없었으나(OR 2.0, 95% CI 0.99-4.1; $P=.07$), 오히려 황산마그네슘을 투여한 군에서 위약군에 비해 좋지 않은 결과를 보이고 있었다. 특히 소아사망률을 따로 분석해 보았을 때 황산마그네슘군에서 10/85, 위약군에서 1/80으로 위험성이 증가되어(relative risk [RR] 9.41, 95% CI 1.23-71.9) 황산마그네슘 투여에 대한 불확실한 안전성이 제기됨으로써 연구가 초기에 중단되었다.²⁰

2) The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate (ACTOMgSO₄) (1996-2000, 오스트레일리아/뉴질랜드)

ACTOMgSO₄ 연구²¹는 오스트레일리아와 뉴질랜드의 16개 병원에서 이루어진 다기관 연구로 자연발생한 조기 분만이나 산과적 적응증에 의한 조기분만인 경우 분만이 24시간 이내에 예상되는 30주 이전의 산모 1,062명을 대

상으로 하였다. 황산마그네슘은 먼저 부하용량(loading dose)으로 4 g을 정맥내로 투여하고 그 후 24시간 동안 유지용량을 1 g/시간의 속도로 투여하였고 그때까지 분만이 되지 않을 경우에는 투여를 중단하였으며 24시간 이후에 분만이 일어날 경우에는 재투여를 하지는 않았다. MagNET Study와는 다르게 ACTOMgSO₄ Study에서는 소아사망률이 황산마그네슘군에서 증가하지는 않았으며(13.8% vs 17.1%, RR 0.83, 95% CI 0.64-1.09; $P=.19$) 뇌성마비는 두 군간에 의미있는 차이를 보이지는 않았으나 황산마그네슘군에서 감소하는 경향을 보였고(6.8% vs 8.2%, RR 0.83, 95% CI 0.54-1.27; $P=.38$) 사망 또는 뇌성마비의 복합결과도 비슷한 경향을 보였다(19.8% vs 24.0%, RR 0.83, 95% CI 0.66-1.03; $P=.09$). 그러나 이차결과인 심각한 대운동장애 (생후 2년까지 독립적으로 보행이 불가능한 상태로 정의) (3.4% vs 6.6%, RR 0.51, 95% CI 0.29-0.91; $P=.02$)나 사망 또는 심각한 대운동장애의 복합결과(17% vs 22.7%, RR 0.75, 95% CI 0.59-0.96; $P=.02$)는 황산마그네슘군에서 위약군에 비해 통계적으로 의미있게 감소하는 것으로 보고되었다.

ACTOMgSO₄ 연구를 비롯한 이후 대부분의 연구에서는 사망 또는 뇌성마비의 복합결과나 사망 또는 대운동장애의 복합결과를 일차결과로 분석하였는데 그 이유는 사망한 환자에서, 그 환자가 혹시 생존하였다면 뇌성마비에 걸렸을 가능성도 있으나 그에 대한 분석이 불가능하기 때문이다. 즉, 사망과 뇌성마비, 또는 사망과 대운동장애는 공존할 수 없는 결과이기 때문에 복합결과의 형태로 분석을 한 것이다.

3) PREMAG (1997-2003, 프랑스)

프랑스에서 행해진 다기관 연구인 PREMAG 연구²²에서는 임신 33주 이전의 임신부 중 24시간 내에 분만이 기대되는 단태아 및 다태아 산모를 대상으로 황산마그네슘을 4 g 정맥내 대량주입한 군과 위약으로 생리식염수를 투여한 군으로 나누어 일차결과로 중증의 백질손상(white matter injury), 퇴원전 영아사망과 이들의 복합결과를 분석하였고 2년 후 추적조사를 통해 소아사망률, 뇌성마비, 운동 및 인지 지연과 이들의 복합결과를 분석하였다. 그 결과, 일차결과에서는 중증의 백질손상(10.0% vs 11.7%,

OR 0.78, 95% CI 0.47–1.31), 퇴원전 영아사망률(9.4% vs 10.4%, OR 0.79, 95% CI 0.44–1.44)과 이들의 복합결과(16.5% vs 19.9%, OR 0.86, 95% CI 0.55–1.34)에서는 황산마그네슘군과 위약군에서 차이가 없었으며 2년후 추적 조사에서 소아사망률(9.7% vs 11.3%, RR 0.74, 95% CI 0.42–1.32; $P=.47$), 뇌성마비(7.0% vs 10.2%, OR 0.63, 95% CI 0.35–1.15; $P=.13$), 사망 또는 뇌성마비(16.1% vs 20.2%, RR 0.65, 95% CI 0.42–1.03; $P=.07$)도 차이가 없었으나 사망 또는 대운동장애(25.6% vs 30.8%, OR 0.62, 95% CI 0.41–0.93; $P=.02$)와 사망 또는 운동 및 인지 지연(34.9% vs 40.5%, OR 0.68, 95% CI 0.47–0.99; $P=.05$)은 황산마그네슘군에서 의미있게 감소하는 것으로 나타났다.²³

4) The Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (BEAM) Trial (1997–2004, 미국)

BEAM trial²⁴은 미국내 20개의 병원에서 분만이 임박한 24–31주 사이의 2,241명의 조산모들을 무작위로 배정하여 황산마그네슘과 위약을 투여하였는데 황산마그네슘 6g을 정맥내 대량주입을 한 다음 12시간 동안 2g/시간의 속도로 투여하였고 12시간 이내에 분만이 이루어지지 않은 경우에는 재투여를 허용하였다. 그 결과 중등도 이상의 뇌성마비 또는 사망의 경우 황산마그네슘군과 위약군 사이에 차이가 없었으나(11.3% vs 11.7%, RR 0.97, 95% CI 0.77–1.23) 중등도 이상의 뇌성마비(1.9% vs 3.5 %, RR 0.55, 95% CI 0.32–0.95; $P=.03$)와 전체 뇌성마비(4.2%

vs 7.3%, $P=.004$)의 발생빈도는 황산마그네슘군에서 의미있게 감소한 것으로 확인되었고 두 군간에 주산기 사망률에는 차이가 없었다(9.5% vs 8.5%, RR 1.12, 95% CI 0.85–1.47).

5) The Magnesium Sulfate for the Prevention of Eclampsia (Magpie) Trial (1998–2001, 국제)

Magpie 연구²⁵는 황산마그네슘의 자간증 예방효과를 평가하기 위한 연구로, 조산으로 출생한 시점에서 만삭때 까지 남아 있던 잔여 임신기간에 18개월을 더한 시점(corrected age 18 months)에 황산마그네슘이 태아에게 미치는 장기적 효과를 평가하였는데 사망 또는 감각신경장애(neurosensory disability)의 발생률(15.0% vs 14.1%, RR 1.06, 95% CI 0.90–1.25)이나 사망(13.8% vs 12.5%, RR 1.11, 95% CI 0.93–1.32), 감각신경장애(1.3% vs 1.9%, RR 0.72, 95% CI 0.40–1.29) 각각의 발생률에 있어서도 의미있는 차이를 보이지 않았다.

Table 1에 각 연구의 대략적인 요약과 황산마그네슘 투여방법을 요약하였다.²⁶

4. 메타분석 결과

가장 많은 환자를 대상으로 한 BEAM trial 결과가 발표된 이후 다섯 개의 전향적 무작위 연구결과와 메타분석들이 시행되어 그 결과가 보고되었다. 2009년 임신 37주 이전 산모들을 대상으로 데이터를 분석한 메타분석 결과를 살펴보면, 마그네슘의 투여로 뇌성마비의 발생이 30% 가

Table 1. Characteristics of Included Studies²⁶

Study (First Author)	Inclusions	Women (n)	Fetuses (n)	Magnesium Dose
MagNET ¹⁹ (Mittendorf et al.)	25–33 wk in preterm labor	149	165	Tocolytic arm; 4 g loading, 2–3 g/h maintenance. Neuroprotective arm; 4 g loading only
ACTOMgSO ₄ ²¹ (Crowther et al.)	<30 wk, likely to deliver within 24 h	1,062	1,255	4 g loading, 1 g/h maintenance
MAGPIE ²⁵ (Duley et al.)	All gestations* with severe preeclampsia	1,544*	1,593*	4 g loading, 1 g/h IV maintenance, or 5 g every 4 h IM
PREMAG ²² (Marret et al.)	<33 wk of gestation in labor	573	688	4 g loading only
BEAM ²⁴ (Rouse et al.)	24031 wk at high risk of spontaneous birth	2,241	2,444	6 g loading, 2 g/h maintenance

MagNET, Magnesium and Neurologic endpoints Trials; ACTOMgSO₄, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate; MAGPIE, Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia; IV, intravenously; IM, intramuscularly; BEAM, Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate.

*Only less than 37 weeks and undelivered at enrolment included in this analysis.

량 감소되었고(RR 0.68, 95% CI 0.54-0.87; five trials; 6,145 infants) 중등도 이상의 뇌성마비의 경우 40% 정도 감소된 것으로 나타났으며(RR 0.64, 95% CI 0.44-0.92; 3 trials; 4,387 infants) 사망률에는 큰 차이가 없는 것으로 확인되었다(RR 1.04, 95% CI 0.92-1.17; five trials; 6,145 infants) (Table 2).^{27,28} 뇌성마비 외 다른 신경학적 결과는 메타분석결과 마그네슘 투여군과 대조군이 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 3)²⁶.

메타분석에 포함된 연구들의 데이터를 30주 이전에 조산한 경우(3,107명)와 32-34주 사이에 조산한 경우(5,235명)로 나누어서 분석해보았을 때도 마그네슘이 뇌성마비

나 사망의 composite outcome을 의미있게 감소시키지는 못했지만 전체 뇌성마비와 중등도 이상의 뇌성마비를 감소시키는 것으로 나타났고 이 때 사망률에는 차이가 없었다.²⁹ 34주 이전에 조산한 경우만을 메타분석한 Conde-Agudelo 등의 연구에서도 비슷한 결과를 보이고 있는데 마그네슘의 투여가 전체 뇌성마비(RR 0.69, 95% CI 0.55-0.88)와 중등도 이상의 뇌성마비(RR 0.64, 95% CI 0.44-0.92), 심각한 대운동장애의 빈도를 의미있게 감소시켰다(RR 0.60, 95% CI 0.43-0.83) (Table 4).³⁰ 또한, 황산마그네슘의 투여가 34주 이전에 조산한 신생아들에게 다른 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Table 5).³⁰

Table 2. Meta-Analysis of Important Pediatric Outcomes Contrasted between Magnesium Sulfate and Control Groups, Both Overall and Also Limited to Trials Where the Primary Intent Was Neuroprotection of the Fetus²⁸

Outcome	Number of studies	Magnesium n/N	Control n/N	Risk ratio ^a	95%CI ^a
Pediatric mortality (fetal and later)	5	443/3,052	430/3,093	1.01 ^b	0.82-1.23
Neuroprotective intent only	4	226/2,199	242/2,247	0.95	0.80-1.12
Cerebral palsy	5	104/3,052	154/3,093	0.69	0.54-0.87
Neuroprotective intent only	4	102/2,199	146/2,247	0.71	0.55-0.91
Pediatric mortality or cerebral palsy	5	547/3,052	583/3,093 ^c	0.94 ^b	0.78-1.12
Neuroprotective intent only	4	328/2,199	387/2,247 ^c	0.86	0.75-0.98
Substantial motor dysfunction	4	57/2,967	94/3,013	0.61	0.44-0.85
Neuroprotective intent only	3	56/2,169	94/2,218	0.60	0.43-0.83
Pediatric mortality or substantial motor dysfunction	4	490/2,967	523/3,013	0.92 ^b	0.75-1.12
Neuroprotective intent only	3	280/2,169	335/2,218	0.85	0.73-0.98

CI, confidence interval.

^avalues obtained from meta-analysis.

^brandom effects model because of significant heterogeneity.

^cone child with definite cerebral palsy died before 2 years of age

Table 3. Meta-Analysis of Other Neurologic Outcomes²⁶

Outcome	No. of Studies	Magnesium [n/N (%)]	Control [n/N (%)]	RR (95% CI)*	I ² (%)
Newborn period					
Apgar less than 7 at 5 minutes	3	351/2,169 (16.2)	351/2,218 (15.8)	1.03 (0.90-1.18)	7
Ongoing respiratory support	3	980/2,169 (45.2)	1,069/2,218 (48.2)	0.94 (0.89-1.00)	24
Any intraventricular hemorrhage	4	467/2,254 (20.7)	493/2,298 (21.5)	0.96 (0.86-1.08)	20
Periventricular leukomalacia	4	71/2,254 (3.1)	76/2,298 (3.3)	0.93 (0.68-1.28)	0
Neonatal convulsion	3	55/2,169 (2.5)	70/2,218 (3.2)	0.80 (0.56-1.13)	0
Follow-up					
Blindness	3	3/1,779 (0.2)	4/1,757 (0.2)	0.74 (0.17-3.30)	0
Deafness	3	9/1,779 (0.5)	12/1,757 (0.7)	0.79 (0.24-2.56)	17
Developmental delay	4	647/2,967 (21.8)	670/3,013 (22.2)	0.99 (0.91-1.09)	0

RR, relative risk; CI, confidence interval.

*Values obtained from meta-analysis, which is not obtained by comparing pooled rates of events.

Table 4. Effect of Magnesium Sulfate on Cerebral Palsy and Pediatric Mortality in Preterm Infants Less Than 34 Weeks' Gestation³⁰

Outcome	No. of trials	No. of events/total number		RR (95% CI)	I ² (%)
		Magnesium	No magnesium		
Cerebral palsy	6	104/2,658	152/2,699	0.69 (0.55-0.88)	4.4
Moderate/severe cerebral palsy	3	45/2,169	72/2,218	0.64 (0.44-0.92)	0.0
Mild cerebral palsy	3	54/2,169	74/2,218	0.74 (0.52-1.04)	0.0
Total pediatric mortality	6	401/2,658	400/2,699	1.01 (0.89-1.14)	38.9
Fetal mortality	5	17/2,254	22/2,298	0.78 (0.42-1.46)	0.0
Under 2 y of corrected age mortality	5	217/2,254	220/2,298	1.00 (0.84-1.19)	47.3
Death or cerebral palsy	6	505/2,658	551/2,699	0.92 (0.83-1.02)	43.3

RR, relative risk; CI, confidence interval.

Table 5. Effect of Magnesium Sulfate on Neonatal Outcomes in Preterm Infants Less Than 34 Weeks' Gestation³⁰

Outcome	No. of trials	No. of events/total number		RR (95% CI)	I ² (%)
		Magnesium	No magnesium		
Intraventricular hemorrhage (all grades)	5	467/2,254	493/2,298	0.96 (0.86-1.08)	20.1
Grade III/IV intraventricular hemorrhage	4	74/1,902	91/1,962	0.83 (0.61-1.11)	0.0
Periventricular leukomalacia	5	71/2,254	76/2,298	0.93 (0.68-1.28)	0.0
Apgar score < 7 at 5 min	3	351/2,169	351/2,218	1.03 (0.90-1.18)	7.3
Neonatal seizures	3	55/2,169	70/2,218	0.80 (0.56-1.13)	0
Respiratory distress syndrome	2	730/1,540	779/1,592	1.01 (0.85-1.19)	65.8
Need for supplemental oxygen at 36 wk	2	220/981	195/962	1.12 (0.95-1.32)	23.1
Bronchopulmonary dysplasia	1	213/1,188	218/1,256	1.03 (0.87-1.23)	NA
Mechanical ventilation	3	1,381/2,169	1,446/2,218	0.99 (0.89-1.09)	82.1
Necrotizing enterocolitis	3	155/2,169	131/2,218	1.23 (0.98-1.54)	0.0

RR, relative risk; CI, confidence interval; NA, not applicable.

5. 연구의 제한점

메타분석에 포함된 연구들에 대해 결과에 이질성(heterogeneity)의 정도가 양호한 편으로 분석된 것으로 나타나긴 하였으나 각 연구에 포함된 조산모들의 조산의 원인이 연구마다 서로 달랐다는 점이 메타분석의 제한점으로 작용할 수 있다.³¹ 예를 들면, Magpie 연구에서는 임신 중독증으로 인한 조산만 연구에 포함되었던 반면,²⁵ 대부분의 다른 연구들은 대부분 자연적인 조기진통으로 인한 조산이나 조기양수파막으로 인한 조산을 포함하고 있었는데 BEAM trial의 경우에는 87%가 조기양수파막으로 인한 조산이었고,²⁴ ACTOMgSO₄ 연구에서는 63%가 조기양수파막에 해당되는 등²¹ 연구마다 조산의 이유가 동일하지 않았다. 따라서 조산의 원인으로 작용하는 감염이나 염증과 같은 자궁내 환경 그 자체가 뇌성마비의 발생에 기여하고 있을 가능성도 있는 것이다.³¹ 그럼에도 불구하고 자연적인 조기진통에 의한 조산들을 주로 포함했던 연구

나 조기양막파수에 의한 조산들을 주로 포함했던 연구에서 그 결과가 크게 다르지는 않았다. 그러나 결과를 분석함에 있어서 그와 같은 부분은 분명히 고려해야 할 사항으로 보인다.

6. 황산마그네슘의 부작용

산모에게 나타날 수 있는 마그네슘의 독성은 대부분 경미한 것으로, 홍조, 발한, 구역, 구토, 주사부위의 통증 등이 황산마그네슘 투여군에서 빈번하게 나타났으며 때로는 그와 같은 이유로 투여를 중단하는 경우도 있다.²⁵ 심각한 부작용으로는 과도한 용량에서 호흡근육들이 마비되어 일어나는 호흡기능 저하가 대표적이며 심정지나 사망이 일어날 수도 있으나 대부분의 전향적 무작위 연구들에서 황산마그네슘 투여군에서 호흡 마비나 심정지, 사망 등의 심각한 모체측 부작용이 위약군에 비해 증가하지는 않는 것으로 확인되었다.^{21, 24, 25} 그러나 황산마그네슘을 사용할 때에서

는 반드시 모체의 반사반응, 호흡상태, 신기능, 신경학적 이상반응 유무 등을 자세히 살펴며 투여해야 한다.

2009년 Cochrane Review에서 산모에게 투여된 마그네슘으로 인해 발생할 수 있는 신생아측 부작용을 분석해 본 결과 자발적 호흡이 불가능하여 기계적 도움이 필요한 경우, 뇌실내출혈, 뇌실주변 백질연화증, 7점 미만의 아프가 점수를 보인 경우, 신생아기의 발작 등에 있어서 두 군간에 차이를 보이지 않는 것으로 확인되었다.²⁷ 신생아 사망률에 관하여는 MagNET 연구에서 황산마그네슘 투여군에서 사망률이 증가하는 것으로 보고되었으나 이후의 모든 연구에서는 사망률의 증가가 나타나지 않는 것으로 확인되었다.^{19, 21, 22, 24, 25}

2013년 미국 식약청에서 산모에게 마그네슘을 장기간 투여할 경우 태아에게 고마그네슘혈증과 저칼슘혈증을 유발하여 골절과 같은 뼈의 이상을 초래할 수 있으므로 산모에게 5-7일 이상 황산마그네슘을 투여하지 말 것으로 권고하였다. 이와 같은 권고안은 다수의 증례연구를 통해 나온 것으로 아직 장기적인 관찰을 통한 심각성은 확인되지 않았지만 앞으로는 조기진통의 치료제로 황산마그네슘의 사용을 금할 것이며 기형유발분류에 있어서도 황산마그네슘을 A등급에서 D등급으로 조절할 것이라고 발표하였다.^{32, 33} 그러나 신경보호작용을 위한 황산마그네슘의 투여는 투여기간과 용량에 있어 크게 문제되지 않으므로 조산아의 신경학적 예후를 향상시키기 위해 적극적인 투여가 필요하다.

7. 각 나라의 권고사항

조산아에서 산전 황산마그네슘 효과에 대한 긍정적인 결과들이 발표된 후 몇몇 나라들은 그에 근거하여 신경보호작용을 목적으로 한 황산마그네슘 사용의 가이드라인을 제시하고 있다. 미국산부인과학회(American College of Obstetrics and Gynecology)에서는 황산마그네슘의 투여가 조산아에서 뇌성마비의 위험을 감소시킨다는 것을 인정하면서도 현재 보고된 연구결과만으로는 치료의 포함기준이나 용법 등에 대해서는 아직 정확한 가이드라인을 제공하기는 어렵기 때문에 기존 연구 결과들을 참고하여 의사들 개개인이 판단, 결정하여 사용할 것을 권고하고

있다.³⁴ 한편, ACTOMgSO4 연구를 통해 황산마그네슘의 신경보호작용 연구를 적극적으로 주도한 오스트레일리아에서는 ACTOMgSO4 연구에 기초하여 다음과 같은 가이드라인을 제시하고 있다.³⁵ 첫째, 임신 30주 이전에 항후 24시간내에 분만이 임박했다는 판단되는 조산모나 조기 분만의 적응증에 해당되어 분만이 계획된 경우에는 가급적 분만 4시간 내에 황산마그네슘을 투여한다. 둘째, 투여 용법은 먼저 부하용량으로 4g을 20-30분에 걸쳐 정맥내로 투여하고 그 후 24시간 동안 유지용량을 1g/시간의 속도로 투여하며 24시간내에 분만이 되지 않을 경우에는 투여를 중단하고 재투여는 하지 않는다. 캐나다 산부인과학회에서는 임신 32주 이전으로 적응증을 확대한 것 외에도 오스트레일리아의 가이드라인 내용과 유사한 가이드라인을 제시하고 있다.³⁶

결론

현재까지 보고된 연구들의 결과를 종합해 볼 때 조산이 임박한 산모에게 황산마그네슘의 투여가 신경보호작용이 있는 것은 확실해 보인다. 황산마그네슘의 투여는 뇌성마비와 심각한 대운동장애를 감소시키며 신경보호작용을 목적으로 사용한 군에서는 combined outcomes of death or cerebral palsy와 combined outcomes of death or substantial motor dysfunction이 감소한다. 또한 초기 연구에서 제기되었던 황산마그네슘 투여군에서의 소아사망률의 증가는 이후 연구와 메타분석에서 증가하지 않는 것으로 확인되었고 황산마그네슘이 다른 소아 합병증을 증가시키지는 않는 것으로 확인되었다.

현재 연구 결과만으로는 어떤 용량, 어떤 용법으로 황산마그네슘을 투여하는 것이 가장 효과적인지에 대해서는 아직 결론을 내릴 수 없다. 또한 대부분의 연구들이 24시간 이내에 분만이 일어날 것으로 예상될 경우 황산마그네슘을 투여하고 있는데 예상한 것과 달리 그 시간 내에 분만이 일어나지 않을 경우 재투여할 것인가에 대해서도 아직 정립된 바가 없다. 마그네슘은 태반을 잘 통과하기 때문에 마그네슘 투여 1시간 내에 태아혈액에서 검출되며 3시간 내에 양수에서 검출된다. 마그네슘의 약물동력학적 특

면을 잘 고려해서 향후 신경보호작용을 위한 적절한 황산 마그네슘의 총투여량과 투여기간, 재투여 여부 등을 결정하기 위한 연구가 필요할 것으로 보인다.

References

- 1) Paneth N, Hong T, Korzeniewski S. The descriptive epidemiology of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33:251-67.
- 2) Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:334-40.
- 3) Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
- 4) Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden: IX, prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr* 2005;94:287-94.
- 5) Honeycutt A, Dunlap L, Chen H, al Homs G. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment-United States 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:57-9.
- 6) Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
- 7) Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birthweight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276:1805-10.
- 8) Matsuda Y, Kouno S, Hiroyama Y, Kuraya K, Kamitomo M, Ibara S, et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:159-64.
- 9) Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE, Holmgren P, Oakley GP. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol* 2000;152:120-4.
- 10) Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, Nelson KB. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:717-25.
- 11) Costantine MM, How HY, Coppage K, Maxwell RA, Sibai BM. Does peripartum infection increase the incidence of cerebral palsy in extremely low birthweight infants? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e6-8.
- 12) Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:473-84.
- 13) Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;2:311-7.
- 14) Turkyilmaz C, Turkyilmaz Z, Atalay Y, Soylemezoglu F, Celasun B. Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2002;955:133-7.
- 15) Mami AG, Ballesteros J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effects of magnesium sulfate administration during hypoxia on Ca(2p) influx and IP(3) receptor modification in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets. *Neurochem Res* 2006;31:63-70.
- 16) Shogi T, Miyamoto A, Ishiguro S, Nishio A. Enhanced release of IL-1beta and TNF-alpha following endotoxin challenge from rat alveolar macrophages cultured in low-Mg(2p) medium. *Magnes Res* 2003;16:111-9.
- 17) Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:9-20.
- 18) MacDonald RL, Curry DJ, Aihara Y, Zhang ZD, Jahromi BS, Yassari R. Magnesium and experimental vasospasm. *J Neurosurg* 2004;100:106-10.
- 19) 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.
- 20) Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997;350:1517-8.
- 21) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
- 22) Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, L  v  que C, Hellot MF, et al, PREMAG Trial Group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007;114:310-8.
- 23) Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, et al, PREMAG Trial Group. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity

- of the very-preterm newborn with two-year neurologic outcome: results of the prospective PREMAG trial. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278-88.
- 24) Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al, Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
 - 25) Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;114:289-99.
 - 26) Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2009;113:1327-33.
 - 27) Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD004661.
 - 28) Doyle LW. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:154-9.
 - 29) Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2009;114:354-64.
 - 30) Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595-609.
 - 31) Constantine MM, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38:351-66.
 - 32) Food and Drug Administration. FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. FDA Drug Safety Communication. Silver Spring (MD): FDA; 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf>.
 - 33) Committee opinion no. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2013;122:727-8.
 - 34) Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
 - 35) The University of Adelaide. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines (2010). Available from: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp128>.
 - 36) Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:516-29.

= 국 문 초 록 =

최근 신생아 집중치료술의 발달로 조산아들의 생존율은 현저하게 향상되었으나 뇌성마비의 빈도는 오히려 증가하는 추세이다. 관찰적 연구에서 황산마그네슘이 신경보호작용의 효과를 나타낼 가능성이 보고된 이후 이를 입증하기 위한 전향적 무작위 연구가 시행되었고 가장 많은 환자를 대상으로 한 BEAM trial 결과가 발표된 이후 다섯 개의 전향적 무작위 연구결과와 메타분석들이 시행되었다. 임신 37주 이전 산모들을 대상으로 데이터를 분석한 메타분석 결과를 살펴보면, 마그네슘의 투여로 뇌성마비의 발생이 30% 가량 감소되었고(RR 0.68, 95% CI 0.54-0.87; five trials; 6,145 infants) 중등도 이상의 뇌성마비의 경우 40% 정도 감소된 것으로 나타났으며(RR 0.64, 95% CI 0.44-0.92; 3 trials; 4,387 infants) 사망률에는 큰 차이가 없는 것으로 확인되었다(RR 1.04, 95% CI 0.92-1.17; five trials; 6,145 infants). 뇌성마비 외 다른 신경학적 결과는 메타분석결과 마그네슘 투여군과 대조군이 차이가 없는 것으로 나타났다. 신경보호 작용을 위한 황산마그네슘의 투여는 투여기간과 용량에 있어 크게 문제되지 않으므로 향후 조산아의 신경학적 예후를 향상시키기 위해 황산마그네슘의 적극적인 투여가 필요하다.

중심 단어 : 뇌성마비, 황산마그네슘, 조산