

임신 20주경까지 안지오텐신 수용체차단제를 포함한 혈압약과 경구 당뇨병 약제를 지속적으로 복용하고 심한 양수과소증으로 진단된 산모에서 만삭 정상 분만한 1예

제일병원 산부인과¹, 미즈메디병원 소아과²

곽동욱¹·유인석²·최준식¹

A Case of Term Delivery with Diagnosis of Severe Oligohydramnios after Exposure to Glimepiride, Metformin and Antihypertensive agents Including Angiotensin Receptor Antagonist up to Approximately 20 Weeks of Pregnancy

Dong Wook Kwak, M.D.¹, In Suk Yoo, M.D.², and June-Seek Choi, M.D.¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Seoul,

²Department of Pediatrics, Mizmedi Hospital, Seoul, Korea

Various fetal and maternal conditions are known to be associated with oligohydramnios. In general, oligohydramnios developed early in pregnancy is less common but frequently has a poor prognosis. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists during pregnancy has been associated with oligohydramnios as well as growth restriction, pulmonary hypoplasia with respiratory distress, acute renal failure, cranial malformation and fetal death. Although many researchers report a use of oral hypoglycemic agents such as glyburide or metformin in gestational diabetes mellitus, but potential adverse effects of glimepiride, which is relatively recently developed, is not well known owing to the lack of clinical data, especially early in pregnancy. A 41-year-old woman with chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus was treated with drugs including metformin, glimepiride and angiotensin receptor antagonist until approximately 20 weeks' gestations, when severe oligohydramnios was noted. After the hospitalization for bed rest, fetal surveillance, and discontinuation of the agents, amniotic fluid reaccumulated, and the infant was delivered at term. We report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Oligohydramnios, Angiotensin receptor antagonists, Diabetes mellitus, Hypoglycemic agents, Glimepiride

양수과소증은 태아 신장 기능의 감소 혹은 태아 비뇨기계 이상, 염색체 이상, 양막 파수, 불충분한 태반 혈류 등의 태어나 산모 측의 여러 가지 원인에 의해 발생할 수 있다. 임신 중기에 발생하는 양수과소증은 만삭에 발견되는 예에 비해 드물지만 나쁜 주산기 예후와 연관되는 경우가 많

다. 레닌 안지오텐신 계통에 작용하는 약물인 안지오텐신 전환효소 저해제 및 안지오텐신 수용체 차단제의 임신 중 복용 또한 양수과소증의 원인이 될 수 있으며, 심한 양수과소증으로 인해 사지결손기형, 폐형성 저하증 및 호흡곤란 증후군이 동반되거나, 머리뼈 발육부진, 태아발육지연, 급성 신부전, 태아 사망, 분만 후 신생아의 무뇨증이나 저혈압 등을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.^{1,2}

제2형 당뇨병은 유산이나 조산, 선천성 기형의 발생 빈도를 높이는 등 주산기 사망률과 이환율을 높이며 산모에

접수: 2013년 2월 5일, 수정: 2013년 4월 10일

승인: 2013년 4월 15일

책임저자: 곽동욱, 100-380 서울시 중구 목정동 1-19

제일병원 산부인과

전화: 02)2000-4720, 전송: 02)2000-7793

E-mail: kdw1015@gmail.com

게 자간전증이나 감염의 빈도를 증가시킨다. 이러한 합병증의 예방을 위해 임신 전부터 임신 기간 동안의 철저한 혈당 조절이 중요하며, 식이조절과 운동으로 적절한 혈당을 유지하지 못할 경우 인슐린 치료가 원칙이다. 최근 임신성 당뇨병으로 진단된 산모에서 경구 당뇨병 약제 중 글리브라이드(glyburide)나 메트포민(metformin)의 혈당 조절 및 태아 안전성에 대한 긍정적인 연구가 보고되고 있으나³⁻⁵ 이러한 약물 또한 장기가 형성되는 임신 초기의 사용은 추천되지 않으며, 글리메피리드(glimepiride)와 같이 최근 개발된 경구 당뇨병 약제의 노출로 인한 합병증에 대해서는 현재까지 알려진 바가 많지 않다.

본 저자는 임신 사실을 인지하지 못한 채 제2형 당뇨병과 만성 고혈압으로 임신 전부터 글리메피리드, 메트포민 등의 경구 당뇨병 약제와 안지오텐신 수용체 차단제를 포함한 혈압약을 20주경까지 지속적으로 투약하고 내원 당시 가장 큰 양수 공간의 수직거리가 1 cm 미만의 심한 양수과소증으로 진단되었던 산모에서 약물 중지 및 경과 관찰 만으로 양수 지수가 정상 범위로 회복되어 만삭에 정상 분만한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

환자: 최 O 진 (여, 41세)

산과력: 0-0-0-0

월경력: 초경은 15세에 있었고 월경주기는 매우 불규칙적이었으며 양은 중등도, 월경통은 심했다. 월경이 일정치 않고 최근에는 거의 없어 본인이 정확한 마지막 월경일을 기억하지 못하였기 때문에 정확한 분만예정일은 알 수 없었다.

기왕력: 3년전 만성 고혈압 및 제2형 당뇨병을 진단받았으며 개인의원에서 로자탄 플러스 프로정®(losartan potassium 100 mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg) 노바스크정® 10 mg (amlodipine besylate 13.889 mg), 글리원정® 2 mg (glimepiride 2 mg) 글루코다운 오알 서방정® 500 mg (metformin hydrochloride 500 mg)을 임신 전부터 처방 받아 규칙적으로 투약 중이었다. 그 외 질병력

및 수술력은 없었다.

가족력: 어머니가 고혈압을 진단받은 외에 특이 소견 없었다.

현병력: 결혼 후 11년간 임신 되지 않아 내원 3년 전 두 차례 시험관 시술 받았으나 모두 실패하였고 이후 고혈압, 당뇨 조절 외에 특별한 임신을 위한 노력 없이 지내던 중 2011년 10월 26일 극심한 두통을 주소로 타 병원 진료 당시 임신 반응 검사상 양성으로 판정 받고 내원하였다. 내원 당시 시행한 초음파 검사상 태아의 아두 횡경은 4.1 cm, 대퇴골 길이는 3.1 cm으로 측정되어 임신 20주 정도로 예상되었고, 가장 큰 양수 공간의 수직거리가 1 cm 미만의 심한 양수과소증으로 진단되었다(Fig. 1). 골반 내진상 자궁 경부는 닫혀있었으며 당시 시진 및 나이트라진 검사를 통해 양막 파수가 없음을 확인하였고, 절대 안정 및 경과 관찰 위해 입원하였다.

초진 소견: 내원 당시 전신상태는 대체로 양호하였으며 신체 검진상 키 153 cm, 몸무게 74 kg이었고, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 90 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.6℃로 측정되었다. 혈액검사상 혈색소 12.4 g/dL 적혈구 용적 36.3 %, 백혈구 $9.0 \times 10^3/\mu\text{g}$, 혈소판 $247 \times 10^3/\mu\text{g}$, 혈액형은 O형, Rh(+)였고, B형 간염 항원은 음성, 항체는 매독검사는 음성이었다. 간기능 검사, 신기능 검사 및 흉부 X선 사진, 심전도 검사, C-반응단백검사 모두 정상 소견이었으며 공복 혈당은 97 mg/dL, HbA1c는 6.6%였다. 요검사상 요단백은 검출되지 않았다.

입원 경과: 입원 후 모든 경구약을 끊고 순환기 내과와

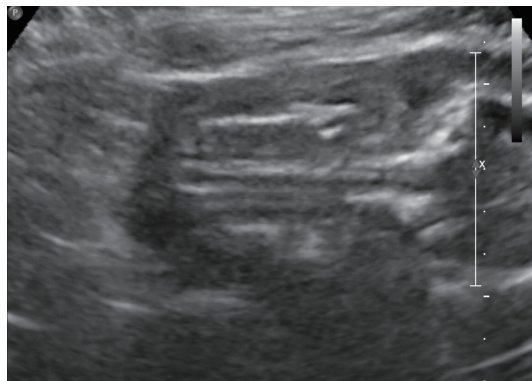


Fig. 1. Transabdominal ultrasound on admission, demonstrating severe oligohydramnios.

협진진료 하에 혈압약은 indapamide로, 당뇨병 약제는 인슐린으로 교체하고 적당한 영양 교육을 실시하였다. 9일간의 안정 가료 후 시행한 초음파 검사상 가장 큰 양수 공간의 수직 거리가 2 cm 이상으로 증가되어 퇴원하였고, 퇴원 1주일 후 외래에서 시행한 초음파 검사상 가장 큰 양수 공간의 수직 거리 4 cm 이상으로 증가한 것을 확인하고(Fig. 2) 양수 검사를 통해 태아의 정상 핵형을 확인 하였는데, 검사 당시 양수의 성상은 특이소견 없었다.

분만 경과 : 분만 당시까지 혈압, 당뇨 조절 잘 되었고 그 외 특이 소견 없었다. 임신 40주경 진통 및 양막 파수를 주소로 내원하여 진통 과정 도중 산모가 수술을 위하여 제왕절개술을 통해 3,130 g의 여아를 분만하였다. 분만 직후 첫 소변 정상적으로 보였고 1분 아프가 점수는 8점, 5분 아프가 점수는 9점이었으나 면밀한 관찰 위해 신생아 집중 치료실에 입원하였다. 이학적 소견상 체온 36.8℃, 맥박수 148회/분, 호흡수 46회/분이었고, 피부에 태변이 착색되었으며 황달 소견 보였다. 청진상 양측 폐음은 정상이었으나 심잡음이 관찰되었다. 신생아 집중 치료실 입원 후 시행한 혈액 검사상 백혈구 30,490/mm³, C-반응단백 2.8 mg/dL, 혈당 82 mg/dL, 총 빌리루빈 11.9 mg/dL, 혈액요소질소 15 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL, 아스파르테이트아미노전이효소 118 IU/L, 알라닌아미노전이효소 24 IU/L로 측정되었고 패혈증 의심 하에 항생제 투여 및 황달로 인한 광선 치료 시작하였다. 출생 3일째 시행한 검사 결과 백혈구 14,010/mm³, C-반응단백 1.2 mg/dL, 혈당 74 mg/dL, 총 빌리루빈 10.5 mg/dL, 혈액요소질소 5 mg/dL,

혈청 크레아티닌 0.6 mg/dL, 아스파르테이트아미노전이효소 40 IU/L, 알라닌아미노전이효소 21 IU/L으로 호전되는 양상 보였다. 이후 군 배양 검사 결과 음성 확인 후 항생제 투여를 중단하였다. 입원 기간 중 신생아의 소변량 및 횟수 정상적이었고 심잡음 소견 외에 다른 이상 소견 없어 제왕절개술 6일째 산모와 함께 퇴원하였다. 퇴원 후 심장에 대한 추가 검사 위해 타 병원에서 시행한 태아심초음파상 동맥관 개존증 진단되어 약물 치료 했었던 것 외에 출생 후 12개월까지 추적 관찰 결과 특이 이상 소견 없이 건강하게 자라고 있다.

고 찰

최근 임신이 고령화 되는 추세이며, 운동 부족, 비만 등으로 인해 당뇨병이나 고혈압으로 진단되는 가임기 여성이 늘고 있다. 임신 전 진단된 당뇨병은 태아와 산모에게 여러 가지 합병증을 야기할 수 있으며, 특히 장기 형성 시기의 혈당 조절의 정도와 태아 기형의 빈도가 연관되는 것으로 알려져 있어 임신을 준비하거나 임신 가능성이 있는 여성은 더욱 더 적극적인 혈당 조절이 필요하다. 현재까지 임신 중 식이와 운동으로 조절 되지 않는 당뇨병은 인슐린 치료가 원칙이며, 경구 당뇨병 약제의 사용은 최근까지도 논란거리이다. Sulfonylurea 계통의 1세대 약물인 tolbutamide나 chlorpropamide는 태반을 통과하여 태아 기형과 태아 저혈당을 유발하는 것으로 알려져 임신 중 사용을 제한하였으나,⁶ 2세대 약물인 글리브라이드(glyburide)는 태반을 통과하는 양이 매우 작아서 최근 연구에 의하면 임신성 당뇨병 산모의 태아에 대한 영향과 혈당 조절의 측면에서 인슐린 치료와 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.^{3,4} 또한 비구아나이드(Biguanide) 계통의 약물인 메트포민(metformin)은 태반을 통과하지만 인슐린의 분비를 증가시키기 보다는 인슐린 반응개선제의 역할을 하여 태아의 당대사에 이상을 초래하지 않는 것으로 알려져 최근에는 임신성 당뇨병에 대한 연구뿐 아니라 다낭성 난소 증후군 산모에서 임신 기간 중 복용에 대한 연구가 보고되고 있다.^{4,5} 이렇듯 경구 당뇨병 약제가 임신성 당뇨병의 치료에 있어 성공적인 결과를 보이고 있지만



Fig. 2. Transabdominal ultrasound sixteen days after admission, showing deepest pocket of amniotic fluid.

현재까지 American College of Obstetricians and Gynecologists (2001)는 태아의 안전을 이유로 연구 목적 이외에 이러한 약제들의 임신 중 사용을 권장하지 않고 있다.⁷ 본 증례의 산모는 글리메피리드와 메트포민, 두 가지 경구 당뇨병 약제를 임신 전부터 지속적으로 복용하였는데, 이들 중 글리메피리드는 비교적 최근에 개발된 sulfonylurea 계통의 약물로 현재까지 임신 중 장기간 노출되어 실제 분만된 예는 외국의 자료를 모두 합친다 하더라도 그리 많지 않다. 본 증례에서는 임신 전부터 20주경까지 글리메피리드와 메트포민을 같이 복용하였으나 동맥관 개존증 외에 태아의 주요 장기 기형이나 저혈당 등을 유발하지 않았음을 확인할 수 있었다.

본 산모가 만성 고혈압으로 인해 위의 약들과 함께 복용한 약물은 amlodipine과 losartan/hydrochlorothiazide 복합제제로 이들 중 amlodipine과 hydrochlorothiazide는 태아의 기형 유발이나 산모의 혈압 조절에 있어 어느 정도 안전성이 입증되어 있다.^{8,9} 하지만 안지오텐신 전환효소 저해제의 안전성에 대해서는 임신 주수에 따라 차이가 있는데 임신 제 1삼분기 노출로 인한 태아 기형의 증가 여부에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있으나,^{10,11} 임신 제 2, 3삼분기에 노출은 레닌 안지오텐신 계통을 저해함으로써 태아 신장에 영향을 미쳐 소변 생성을 감소시키고 이로 인해 양수과소증을 유발할 수 있다.^{1,2} 하지만 위의 약물에 상당기간 노출되어 양수과소증이 진단된 모든 산모라 하더라도, 약물로 인한 다른 합병증이 모두 나타나는 것은 아니어서 1997년 Chrisholm 등과 2002년 Muller 등은 각각 임신 27주와 24주까지 안지오텐신 전환효소 저해제인 benazepril을 복용하고 양수과소증으로 진단받은 산모에서 혈압약의 교체 투여 및 적절한 수액 공급을 통해 각각 12일 및 18일 후 정상 양수량을 회복하고 임신 38주에 2,600 g, 임신 36주 6일에 2,060 g으로 특별한 합병증 없이 분만했던 예를, 2008년 Celentano 등은 안지오텐신 수용체 차단제인 olmesartan medoxomil을 임신 29주까지 복용하고 양수과소증으로 진단된 산모에 약 복용 중단 후 5일까지 양수량의 증가가 관찰되지 않아 수액공급과 함께 furosemide 20 mg을 산모에게 한차례 근육 내 주사하여 24시간 안에 정상 양수량을 회복하고 임신 37주에 2,700

g의 정상 신장 기능을 가진 건강한 아이를 분만하였음을 보고하였다.¹²⁻¹⁴ 안지오텐신 전환효소 저해제와 안지오텐신 수용체 차단제는 비슷한 기전으로 작용하여 같은 종류의 합병증을 일으키는 것으로 알려져 있었으나, 2012년 Bullo 등은 안지오텐신 전환효소 저해제에 비해 안지오텐신 수용체 차단제가 합병증의 발생 빈도 및 중증도를 더 증가시키는 것으로 보고하였다.² 본 증례에서는 출생 후 시행한 검사상 혈당 검사나 혈액요소질소 및 혈청 크레아티닌 모두 정상 범위였으며 소변의 양이나 횟수 모두 이상 소견 없었으나, 분만 후 심잡음이 청진되어 이후 동맥관 개존증으로 진단되었다. 1991년 Hanssens 등은 안지오텐신 전환효소 저해제를 사용한 85예 중 5예(6%)에서 동맥관 개존증이 진단되었고 이들 중 2예에서 수술을 하였다고 보고하였으나 이는 약물 때문이라기 보다는 고혈압 자체로 인한 저출생체중아 출산의 증가 때문으로 해석하였다.¹⁵ 하지만 Bullo 등은 안지오텐신 전환효소 저해제에 노출된 산모의 6%, 안지오텐신 수용체 차단제 노출된 산모의 9%에서 동맥관 개존증이 나타났던 것으로 보고하였고² 만삭으로 분만한 본 예에서도 진단된 것으로 보아 위의 약물과의 관련 가능성을 배제할 수 없을 것이라 생각된다.

본 증례에서는 혈압약만을 복용한 외국의 예와는 달리 임신 중기까지 경구 당뇨병 약제를 함께 복용하였는데, 임신을 고려하지 않아 경구 당뇨병 약제를 복용하던 여성에서 고혈압이 동반된 경우 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 수용체 차단제가 매우 효과적인 약제임을 감안하면¹⁶ 이러한 약제의 조합이 단지 본 예에만 국한되지는 않을 것으로 생각된다. 게다가 제 2형 당뇨병 환자의 경우 과체중이나 다낭성 난소 증후군으로 인해 월경이 불규칙할 가능성이 있으므로, 본 증례처럼 임신 사실을 인지하지 못한 상태에서 위의 약제에 상당기간 같이 노출된 후 산과 의사를 찾게 될 가능성이 충분하다. 현재까지 문헌에 의하면 안지오텐신 수용체 차단제나 메트포민의 임신 제1삼분기 노출은 태아 기형을 의미 있게 증가시키지는 않는 것처럼 보이며,^{4,5,10} 글리메피리드를 함께 복용한 본 증례에서도 태아의 저혈당이나 주요 기형을 유발하지 않았음을 확인할 수 있었다. 또한 외국의 증례 고찰 및 본 예를 통해 레닌 안지오텐신 계통에 작용하는 고혈압 약제를 상당기간 사

용하여 양수과소증으로 진단되었다고 하더라도 가능한 빨리 다른 안전한 약제로 대체하고 초음파 추적관찰을 통해 양수양의 증가를 관찰한다면 정상적인 신장 기능을 가진 태아의 만삭 분만을 기대할 수 있을 것으로 보이며, 앞으로의 경과 관찰을 통해 장기적인 예후에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1575-82.
- 2) Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists : a systematic review. *Hypertension* 2012;60:444-50.
- 3) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
- 4) Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynaecol* 2011;25:51-63.
- 5) Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:448-55.
- 6) Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338:866-9.
- 7) American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-38.
- 8) Kraus GW, Marchese JR, Yen SS. Prophylactic use of hydrochlorothiazide in pregnancy. *JAMA* 1966;198:1150-4.
- 9) Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, Choi JS, Chung JH, Yang JH, et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:179-87.
- 10) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
- 11) Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d5931.
- 12) Chisholm CA, Chescheir NC, Kennedy M. Reversible oligo-hydramnios in a pregnancy with angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure. *Am J Perinatol* 1997;14:511-3.
- 13) Muller PR, James A. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Perinatol* 2002;22:582-4.
- 14) Celentano C, Prefumo F, di Vera E, Iannicco A, Gallo DP, Liberati M. Reversible acute fetal renal failure due to maternal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol* 2008;23:333-4.
- 15) 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.
- 16) Cooke CE, Fatodu H. Physician conformity and patient adherence to ACE inhibitors and ARBs in patients with diabetes, with and without renal disease and hypertension, in a medicaid managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2006;12:649-55.

= 국 문 초 록 =

양수과소증은 태아 신장 기능의 감소 혹은 태아 비뇨기계 이상, 염색체 이상, 양막 파수, 불충분한 태반 혈류 등의 태아나 산모 측의 여러 가지 원인에 의해 발생할 수 있다. 고혈압 약제 중 레닌 안지오텐신 계통에 작용하는 약물인 안지오텐신 전환효소 저해제 및 안지오텐신 수용체 차단제 또한 양수과소증의 원인이 될 수 있으며, 이로 인해 사지결손기형, 폐형성 저하증 및 호흡곤란 증후군이 동반될 수 있고, 머리뼈 발육부진, 태아발육지연, 급성 신부전, 태아 사망, 분만 후 신생아의 무뇨증이나 저혈압 등을 일으킬 수 있다. 제2형 당뇨병은 유산이나 조산, 선천성 기형의 발생 빈도를 높이는 등 주산기 사망률과 이환율을 높이며 산모에게 자간전증이나 감염의 빈도를 증가시킨다. 경구 당뇨병 약제의 안전성에 대한 몇몇 긍정적인 연구가 진행되어 있지만 현재까지는 식이조절과 운동으로 적절한 혈당을 유지하지 못할 경우 인슐린 치료가 원칙이다. 본 저자는 임신 사실을 인지하지 못한 채 제2형 당뇨병과 만성 고혈압으로 임신 전부터 글리메피리드, 메트포민 등의 경구 당뇨병 약제와 안지오텐신 수용체 차단제를 포함한 혈압약을 20주경까지 지속적으로 투약하고 내원 당시 가장 큰 양수 공간의 수직거리가 1 cm 미만의 심한 양수과소증으로 진단 되었던 산모에서 약물 중지 및 경과 관찰 만으로 양수 지수가 정상 범위로 회복되어 만삭에 정상 분만한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

중심 단어 : 양수과소증, 당뇨병, 안지오텐신 수용체 차단제, 경구 당뇨병 약제, 글리메피리드