

# 생존경계출산의 산과적 처치

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

오 수 영

## Obstetrical Management of Periviable Birth

Soo-young Oh, M.D., Ph.D.

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

Survival of extreme preterm birth infants had recently been increasing steadily. Proper counseling and optimal management of women with impending periviable birth is one of the most intricate situations in both obstetricians and pediatricians. This article aimed 1) to discern several international recommendations on perinatal care of periviable birth proposed recently, 2) to provide reviews of best available evidence on the use of antenatal corticosteroids and magnesium sulfate in impending periviable birth, and 3) to present the results from survey on the obstetrical management in periviable birth targeting maternal-fetal medicine faculty members of the tertiary hospitals in our country.

**Key Words:** Periviable birth, Obstetrical practice, Antenatal corticosteroids, Magnesium sulfate, Survey

주산기 치료의 발전에 따라서 극단적 조산(extreme preterm birth)의 생존율은 최근 꾸준히 증가하였고, 연구들마다 다양하게 보고되고 있다(Table 1).<sup>1</sup> 극단적 조산아의 다양한 생존율에는 신생아의 성별, 체중 뿐만 아니라, 산전 스테로이드(antenatal corticosteroids)의 사용 등 적극 산과적 처치 및 신생아중환자실 치료 등이 관여한다. 한편, 이러한 연구 결과들을 해석함에 있어서 신생아 생존율이 모든 생존아를 분모로 하여 계산된 것인지, 신생아중환자실에 입원한 신생아들만을 기준으로 제시된 것인지를

주의할 필요가 있다.<sup>2</sup> 극단적 조산이 임박한 산모에 대한 적절한 상담과 주산기 처치는 산과 의사와 신생아 의사 모두에게 가장 어려운 문제 중의 하나이다. 미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists)에서는 25주 이전의 신생아를 ‘threshold of viability’라는 용어로 정의하였다.<sup>15</sup> 그러나 신생아학 분야에서는 ‘초극소 저체중(extremely low birth weight)’이라는 용어가 임상적으로 더 흔하게 사용되며, 또한 ‘극소 저체중(very low birth weight)’, ‘극단적 조산(extreme prematurity)’, ‘생존경계출산(periviable birth)’등의 여러 가지 용어가 조금씩 다른 정의 하에 사용되고 있다. 이러한 다양한 용어 및 정의는 각 연구 결과들의 직접적 비교에 혼돈을 일으키는 것으로 지적되어 왔으며<sup>16</sup> 이러한 배경 하에 2013년 열린 미국산부인과학회와 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics)의 합동 워크샵에서, 임신 20주의 생존율은 0%이고 임신 25주의 생존율은 50% 정도임을 고려하여, 임신 20주 0일부터 임신 25주 6일까지를 ‘생존경계출산(periviable birth)’으로 정의한 바

Received: 13 March 2015

Revised: 24 March 2015

Accepted: 24 March 2015

Correspondence to: Soo-young Oh, M.D., Ph.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3517, Fax: +82-2-3410-0630

E-mail: ohsymd@skku.edu

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

**Table 1.** Survival rates in extreme preterm birth<sup>1</sup>

Authors	Region	Years of Birth	22 wk (%)	23 wk (%)	24 wk (%)	25 wk (%)
Wood et al., <sup>3</sup> 2000	United Kingdom and Ireland	1995	1	11	26	44
Bodeau-Livinec et al., <sup>4</sup> 2008	British Isles	1995	NA	4.2	15.7	29.4
	France	1997-1998		0	11.3	28.9
Doyle et al., <sup>5</sup> 2010	Australia	1992	0	10	33	51
		1997	7	45	41	59
		2005	5	22	51	77
Field et al., <sup>6</sup> 2008	United Kingdom	1994-2005	0	19	24	52
		2000-2005	0	18	41	63
Mercier et al., <sup>7</sup> 2010	Vermont Oxford	1998-2003	4.5	38.1	63.2	76.5
Tyson et al., <sup>8</sup> 2008	United States	1998-2003	5	26	56	75
Fellman et al., <sup>9</sup> 2009	Sweden	2004-2007	10	53	67	81
Hintz et al., <sup>10</sup> 2005	United States	2004-2005	2	22.5	53.5	NA
Ishii et al., <sup>11</sup> 2013	Japan	2003-2005	37.3	64.5	77.7	85.7
Itabashi et al., <sup>12</sup> 2009	Japan	2006	34	54	77	85
Costeloe et al., <sup>13</sup> 2012	United Kingdom	2006	2	19	40	66
Manktelow et al., <sup>14</sup> 2013	United Kingdom		NA	M/ F	M/ F	M/ F
		1994-1997		20/18	45/44	56/65
		2008-2010		29/35	48/56	73/67

Abbreviations: NA, not available; M/ F, Male/ Female.

있다.<sup>17</sup>

본 종설에서는 1) 최근 생존경계출산의 주산기 처치에 관한 어떠한 국제적 지침들이 제시되어 왔는지를 살펴보고, 2) 생존경계출산의 산과적 처치 중 산전 스테로이드 투여와 황산마그네슘 치료를 중심으로 문헌들을 고찰하며, 3) 마지막으로 생존경계출산의 산과적 처치에 관한 우리나라의 모체태아의학 교수진들의 진료 패턴에 대한 설문 조사 결과를 제시하고자 한다.

### 생존경계출산의 주산기 처치에 관한 어떠한 지침들이 제시되어 왔는가?

2008년 이탈리아의 Pignotti 등은 생존경계출산의 주산기 처치에 관한 국제 지침들을 비교하면서, 25주 이상에 선 적극적인 처치가, 22주 이하에서는 ‘연민적 치료 (compassionate care)’가 일반적이고, 23주에서 24주 사이에서는 부모의 결정과 신생아의 출생 후 상황에 따라서 개별화된 접근이 필요하다고 요약하였다.<sup>18</sup> Table 2에서 몇 개 국가들의 지침만을 비교하여 제시하였다.

2010년 미국의 Tomlinson 등은 생존경계출산의 상담

에 대한 지침들을 제시하면서 이러한 지침의 의미는 반드시 이렇게 해야 한다는 것이 아니라 생존경계출산에 대한 의료진의 일반적 합의(consensus) 내용을 부모에게 제공하고, 이를 바탕으로 개개인의 의사 결정과정을 시작하는 일종의 틀을 제시하는 것이라고 강조하였다.<sup>22</sup> 따라서 이러한 일반적 합의의 내용을 제시하면서 충분한 상담 후, 만약 부모가 23주의 신생아에 대하여 적극적 심폐소생술(full resuscitation)을 원한다면 이 의견은 존중되어야 하고, 반대로 일반적으로 신생아중환자실치료가 시행되는 25주에 부모가 안락사적 치료(comfort care)를 원한다면 이 의견 또한 존중되어야 한다고 강조하였다.

최근 산부인과 주요 저널들에 2013년에 개최되었던 미국산부인과학회, 미국산과학회(Society for Maternal-Fetal Medicine)와 미국소아과학회의 합동 워크샵 결과가 일제히 발표되었으며,<sup>17,23,24</sup> 생존경계출산의 처치에 있어서 산과적 처치에 대한 일반적인 지침이 제시된 바 있다 (Table 3).

이상 극단적 조산 또는 생존경계출산에 관한 지침들을 종합하면, 이들은 나라, 지역, 병원 또는 시대마다 다양하게 제시되고 있음을 알 수 있다. 또한 전반적으로 과거에 비

**Table 2.** International comparison of practical guidelines for the treatment of extreme preterm births

	Maternal and neonatal intervention according to weeks of gestation			
	22	23	24	25
Canada <sup>19</sup>				
ACS	-	-	-	-
C/S	Maternal lx	Rarely fetal lx	Rarely fetal lx	Yes
CPR	If parents insist	C/W parent's wish	C/W parent's wish	All w/o fatal anomalies
Palliative care	Yes	C/W parent's wish	C/W parent's wish	Fatal anomalies
ACOG <sup>20</sup>				
ACS	-	-	Recommended -	Recommended -
C/S	-	-	-	-
CPR	Individualized Mx	Individualized Mx	Individualized Mx	Individualized Mx
Palliative care	Individualized Mx	Individualized Mx	Individualized Mx	Individualized Mx
NCB, UK <sup>21</sup>				
ACS	-	-	-	-
C/S	Maternal lx	Maternal lx	Rarely fetal lx	Also fetal lx
CPR	If parents insist	Parental request	Yes	Normally given
Palliative care	Yes	-	If indicated	-
Australia <sup>18</sup>				
ACS	-	-	Yes	Yes
C/S	-	For mother	Possible for fetus	Also for fetus
CPR	-	Possible	Offered	Yes
Palliative care	Yes	-	-	-

Abbreviations: ACS, antenatal corticosteroids; -, data not available; C/S, cesarean section; lx, indication; CPR, cardio-pulmonary resuscitation; C/W, consistent with; w/o, without; Mx, management; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; NCB, Nuffield Council on Bioethics; UK, United Kingdom.

**Table 3.** General guidance regarding obstetric interventions for threatened and imminent periviable birth<sup>17,23,24</sup>

	Weeks of gestation		
	<22 <sup>+0</sup>	22 <sup>+0</sup> -22 <sup>+6</sup>	≥23 <sup>+0</sup>
ACS	Not recommended	Consider if delivery at 23 <sup>+0</sup> is anticipated	Recommended
Tocolytics	Not recommended	Not recommended unless concurrent with ACS	Consider
Magnesium sulfate for neuroprotection	Not recommended	Not recommended	Recommended
Antibiotics for PPROM to enhance latency	Consider if delivery not imminent	Consider if delivery not imminent	Recommended if delivery not imminent
Intrapartum antibiotics for GBS	Not recommended	Not recommended	Recommended
Continuous intrapartum electronic fetal monitoring	Not recommended	Not recommended	Recommended
Cesarean delivery for fetal indications	Not recommended	Not recommended	Recommended
Aggressive newborn infant resuscitation	Not recommended Comfort care only	Not recommended unless considered potentially viable based on individual circumstances	Recommended unless considered nonviable based on individual circumstances

Abbreviations: ACS, antenatal corticosteroids; PPROM, preterm premature rupture of membranes; GBS, group B streptococcus

하여 생존 한계(limit of viability)의 임신 주수가 당겨지면서 생존경계출생아의 예후를 향상시키기 위한 산과적 처치를 시작하는 시점도 점점 앞당겨지고 있는 추세이다. 생존 경계출생아의 예후를 향상시키기 위한 산과적 처치로는 산전 스테로이드의 사용, 자궁수축억제제(tocolytics)의 투여, 신경보호(neuroprotection)를 위한 황산마그네슘의 사용, 제왕절개수술의 시행, 조기양막파수(preterm premature rupture of membrane)와 group B streptococcus (GBS)에서의 예방적 항생제의 사용 등이 있다. 그러나, 이러한 산과적 처치들이 실제로 임신 20-25주의 생존경계출생 신생아의 예후 향상에 도움이 되는지에 대한 근거 자료는 부족한 실정이다. 왜냐하면 위와 같은 산과적 처치들이 조산아의 예후 향상에 도움이 된다는 전향적 연구들이 시행되었던 시기에는 임신 25주 이전은 태아의 생존 능력이 없다고 간주되어 연구 대상의 선정 자체에서 제외가 된 경우가 많았기 때문이다. 또한 이러한 연구들에서 25주 이전 임신부의 수가 적기 때문에 산과적 처치의 효과를 보기에는 통계적인 검정력이 부족하기 때문이다.

#### 생존경계출산에서 산전 스테로이드의 효과에 관한 연구들

조산아 예측되는 산모에게 산전 스테로이드 요법은 신생아의 사망 및 이환을 의미 있게 감소시키는 가장 효과적인 치료 중의 하나이다. 산전 스테로이드가 태아의 폐 성숙을 향상시키는 기전들로는 폐 표면 활성제(surfactant)의 생성에 필요한 단백질 및 효소를 활성화, 폐포세포(alveolar cells)에서의 항산화제의 형성 증가 및 베타 수용체의 발현

증가 등이 있다. 또한 산전 스테로이드 치료는 폐실질 자체의 성숙도를 향상시켜 폐의 탄성도(compliance) 및 용적을 증가시킨다.<sup>25</sup> 실제로 태아의 폐 조직을 이용한 배양 실험에서 스테로이드의 투여는 상피의 성숙도(epithelial maturation)를 증가시키고, 층판체(lamellar bodies)의 형성을 증가시켰다.<sup>26</sup>

지금까지 생존경계출산에서 산전 스테로이드의 효과에 관한 연구는 많지 않았다. 그 이유들로는 앞서 언급한 대로, 산전 스테로이드의 효과에 대한 과거의 대규모 임상 연구에서 임신 25주 이전의 임신부가 연구 대상에서 제외된 경우가 많았다는 점과, 또한 25주의 이전의 출생아에서는 거의 대부분 신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome)이 발생하여 산전 스테로이드에 의한 효과를 평가하기 어렵다는 점을 들 수 있다.

2011년 미국의 국립보건원 주관의 전향적 코호트 연구가 발표되면서 임신 25주 이전의 산전 스테로이드 투여에 대한 효과가 명확하게 밝혀졌다.<sup>27</sup> 이 연구는 1993년부터 2009년까지 미국의 23개의 주 산기 센터에서 임신 22-25주 사이에 태어난 출생아 10,541명을 대상으로(출생체중 401-1,000 g 기준) 출생 후 18-22개월까지 추적 관찰한 대규모 연구로 진행되었다. 이 연구에 따르면 임신 22-25주 사이에서 산전 스테로이드의 사용은 신생아의 사망 또는 생후 18-22개월에 평가한 신경발달장애(neurodevelopmental impairment)의 빈도를 약 40% 의미 있게 감소시키는 것으로 나타났다(Table 4). 단, 임신 22주에 출생한 경우 산전 스테로이드 투여에 의한 출생아의 사망 및 신경발달장애의 감소는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 못하였다. 같은 연구에서 뇌실 내 출혈(intraven-

**Table 4.** Death or neurodevelopmental impairment by 18 to 22 months' corrected age for infants born at 22 to 25 weeks' gestation by exposure to antenatal corticosteroids<sup>27</sup>

	Steroid	No steroid	Adjusted OR* (95% CI)
22 weeks	90.2 % (101/112)	93.1 % (243/261)	0.80 [0.29-2.21]
23 weeks	83.4 % (838/1005)	90.5 % (676/747)	0.58 [0.42-0.80]
24 weeks	68.4 % (1711/2502)	80.3 % (559/696)	0.62 [0.49-0.78]
25 weeks	52.7 % (1510/2865)	67.9 % (451/664)	0.61 [0.50-0.74]
Total	64.2 % (4160/6484)	81.5 % (1929/2368)	0.60 [0.53-0.69]

\*Adjustments made for maternal variables (age, marital status, race, diabetes, hypertension or preeclampsia, rupture of membranes>24 hours, antepartum hemorrhage, and delivery mode), multiple birth, sex, and center.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

tricular hemorrhage) 및 뇌실 주위 백질연화증(periventricular leukomalacia)의 빈도도 산전 스테로이드의 투여로 인하여 임신 23-25주 출생한 신생아에서 의미 있게 감소하는 것으로 나타났다. 한편, 이 연구에 의하면 2009년 출생아 기준, 미국에서 산전 스테로이드의 투여율은 임신 24-25주에서는 80%, 임신 23주에서는 60%였으며 임신 22주에는 약 10%였다.

같은 해 일본에서도 87개의 신생아 센터에서 임신 22주에서 33주의 출생아(n=11,607)를 대상으로 산전 스테로이드 투여 효과에 대한 대규모 후향적 분석이 이루어졌는데<sup>28</sup> 대상군 중 임신 24-25주에 태어난 신생아(약 1,600명)에서 산전 스테로이드 투여군은 비투여군에 비하여 신생아 호흡 곤란 증후군의 빈도가 의미 있게 감소하였고 [odds ratio (OR) 0.77, 95% confidence interval (CI) 0.60-0.98], 심한 뇌실내출혈의 빈도가 현저히 감소하였으며(OR 0.49, 95% CI 0.36-0.67), 신생아 사망률이 35% 감소하는 것으로 나타났다(OR 0.65, 95% CI 0.5-0.86). 또한 이 연구에서는 22-23주에 태어난 신생아(약 650명)의 경우에도 산전 스테로이드의 투여는 신생아 사망의 빈도를 약 30%를 감소시킨 것으로 나타났다(OR 0.72, 95% CI 0.53-0.97).

지금까지 생존경계출산에서 산전 스테로이드 투여 효과에 대한 연구들을 종합하면 이들은 모두 신생아의 사망률을 의미 있게 감소시키는 일치된 결과를 보이고 있다. 즉, 생존경계출산에서 산전 스테로이드 투여로 신생아 사망에 대한 대응비는 대략 0.6 정도를 나타냈는데, 이러한 효과는 임신 24주 이후의 산전 스테로이드의 효과와 비슷한 수치이다. 한편 2008년 Tyson 등의 보고에 의하면 임신 22-25주에서 산전 스테로이드의 투여는 신생아의 생존에 대한 기능적(functional) 임신 주수를 1.1주 연장하는 효과가 있는 것으로 분석되었다.<sup>8</sup>

생존경계출산에서 산전 스테로이드 제제로 dexamethasone 또는 betamethasone 중 어떠한 것이 더 효과적인 인지에 대한 연구 결과는 많지 않은 실정이다. 2007년에 발표된 전향적인 연구에서는 dexamethasone 및 betamethasone에서 뇌실 내 출혈을 제외한 모든 신생아 이환과 사망의 빈도에 차이가 없는 것으로 나타났다.<sup>29</sup> 단, 뇌실

내 출혈에 대해서는 dexamethasone이 더 효과가 좋은 것으로 나타났는데, 이 연구는 임신 24-34주를 대상으로 한 것이므로 생존경계출산에 바로 적용하기는 어렵다. 2006년 401-1,500 g의 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 미국 국립보건원의 연구 결과(n=3,600)에 따르면 betamethasone에 비하여 dexamethasone을 투여한 경우, 신생아 사망의 빈도가 의미 있게 증가하였고<sup>30</sup> 이 코호트에서 출생체중 401-1,000 g인 신생아(n=1124)를 18-22개월까지 추적 관찰한 결과, betamethasone 투여군의 경우 스테로이드가 투여되지 않은 군에 비하여 생존아의 청력장애(hearing impairment)의 빈도가 감소하고 정상적인 신경발달을 보일 가능성이 증가되는 것으로 분석되었다.<sup>31</sup> 따라서 이러한 결과를 근거로 지금까지의 증거로는 생존경계출산에서 산전 스테로이드 제제로써 betamethasone을 사용하는 것이 바람직하다고 볼 수 있다.<sup>25</sup>

#### 생존경계출산에서 신경보호를 위한 황산마그네슘 치료 효과에 관한 연구들

최근 약 10여년간 조산이 임박한 임산부에게 신경보호를 위한 황산마그네슘의 투여 효과에 대한 대규모 전향적 연구 결과들이 잇달아 발표되면서, 산과적 치료에 있어서 많은 논란이 있어 왔다.<sup>32,33</sup> 지금까지의 연구 결과들을 종합한 메타 분석에 의하면 산전에 투여된 황산마그네슘의 투여는 신생아의 사망률 자체에는 차이가 없었으나 [relative risk (RR) 1.04, 95% CI 0.92-1.17], 뇌성마비의 발생 빈도를 32% 감소시키고(RR 0.68, 95% CI 0.54-0.87) 육안적 운동장애(gross motor dysfunction)의 빈도를 39% 감소시키는 효과를 보였다(RR 0.61, 95% CI 0.44-0.85).<sup>34</sup>

2010년 발표된 미국산부인과학회의 권장사항에서는 신경보호를 위한 황산마그네슘의 투여에 관한 호주, 프랑스, 미국에서 각각 시행된 대규모 연구들 중 일차 결과(primary outcome)에서 의미 있는 차이를 보인 것은 결국 없었다는 점을 인정하고 있다. 단, 이들의 이차 결과(secondary outcome)로써 뇌성마비의 발생 빈도가 감소한다는 증거가 있다고 언급하면서, 최종적으로 신경보호를

위한 황산마그네슘의 투여 여부를 개개인의 의사의 선택에 맡기고 있다.<sup>35</sup> 이후 2012년 미국산부인과학회에서는 신경 보호의 목적으로 황산마그네슘의 사용에 대한 체크리스트를 발표하였는데, 이에 따르면 임신 31주 6일 이전의 임신 부에서 향후 30분 또는 24시간 이내에 조산이 임박한 경우 황산마그네슘의 치료 대상이 될 수 있다.<sup>36</sup> 한편, 호주에서는 2010년에 신경보호 목적의 황산마그네슘의 사용을 권장하는 지침을 발표하였는데 이에 따르면 임신 30주 이전의 조산이 적응증이 된다.<sup>37</sup>

30주 이전에 분만한 조산아만을 국한하여 메타 분석에서도 산전 황산마그네슘의 투여는 출생 후 뇌성마비의 발생 빈도를 감소시키는 것으로 나타났다(RR 0.69, 95% CI 0.52-0.92).<sup>34</sup> 황산마그네슘의 신경보호 효과에 관해 호주, 프랑스, 미국에서 각각 시행된 대규모 연구에 대한 자세한 결과를 Table 5에서 비교하였다. 제시된 바와 같이 황산마그네슘의 신경보호 효과에 대한 연구들에서 환자가 등록 된 임신 주수는 대부분 임신 25주 이상으로, 25주 미만의 생존경계 임신부의 수는 매우 제한적임을 알 수 있다. 결국, 신경보호를 위한 황산마그네슘의 투여에 대한 효과가 과연 생존경계출산에서도 동일하게 나타나는 지에 대한 증거들은 아직까지 없는 실정이다.

이러한 배경하에 최근 미국에서 주목할 만한 연구 결과가 발표되었다.<sup>38</sup> 이 연구자들은 2008년 미국의 연구에서 사용된 것과 동일한 용량의 황산마그네슘을 사용하였는데 그 결과, 극소 저체중 신생아에서 자발적 장천공(spontaneous intestinal perforation)의 빈도가 증가하는 것을 관찰하였다. 이에 황산마그네슘을 사용 시기에 따라 ‘Before Mg’ 시기, ‘During Mg’시기, ‘After Mg’시기로 나누어 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아를 대상으로 자발적 장천공의 빈도를 투여된 누적 황산마그네슘 양과 신생아 체중과의 관련하여 분석하였다. 이 연구 결과에 따르면 누적 황산마그네슘의 양이 의미 있게 높았던 ‘During Mg’ 시기( $50.9 \pm 45.7$  g)에서 ‘Before Mg’ 시기( $23.4 \pm 34.9$  g)와 ‘After Mg’시기( $28.1 \pm 32.5$  g)에 비하여 신생아 사망(30.4% vs. 12.1%,  $P < 0.02$ )과 자발적 장천공의 빈도(30.4% vs. 12.9%,  $P < 0.03$ )가 의미있게 증가하는 것으로 나타났다. 또한 이러한 누적 황산마그네슘의 양과 관련된 신생아 사망 및 자발적 장천공의 발생은 출생주수가 25주 미만인 경우에 증가하는 것으로 조사되었다. 이들은 이러한 현상에 대한 기전으로 고용량의 황산마그네슘에 노출된 산모에게서 태어난 신생아에서 발생한 고마그네슘혈증이 신생아의 장 운동을 저하시키고 분변 박힘(fecal im-

**Table 5.** Comparison of three randomized trials of neuroprotection for preterm neonates: inclusion criteria, gestational age at entry, treatment regimens, median dose used and primary outcomes

Study (year) Country	N	Inclusions (weeks)	Gestational age at entry (weeks)	Dose and duration	Median dose used	Death and cerebral palsy	Death	Cerebral palsy
Crowther et al., <sup>41</sup> 2003 Australia and New Zealand	1,255	<30	Median [IQR] MgSO <sub>4</sub> : 27 <sup>+3</sup> [25 <sup>+5</sup> -28 <sup>+5</sup> ] Placebo: 27 <sup>+2</sup> [25 <sup>+5</sup> -28 <sup>+5</sup> ]	4 g load and 1 g/hr up to 24 hours	10.5 g	RR [95% CI] 0.83 [0.66-1.03]	RR [95% CI] 0.83 [0.64-1.09]	RR [95% CI] 0.83 [0.54-1.27]
Marret et al., <sup>42</sup> 2006 France	688	<33	Median [Range] MgSO <sub>4</sub> : 30 [24-32 <sup>+6</sup> ] Placebo: 30 [23 <sup>+4</sup> -32 <sup>+6</sup> ]	4 g loading only	4 g	OR [95% CI] 0.80 [0.58-1.10]	OR [95% CI] 0.85 [0.55-1.32]	OR [95% CI] 0.70 [0.41-1.19]
Rouse et al., <sup>43</sup> 2008 USA	2,241	24-31	Mean and SD MgSO <sub>4</sub> : 28.3±2.5 Placebo: 28.2±2.4	6 g load and 2 g/ hr up to 12 hours; treatment resum- ed when delivery imminent	31.5 g	RR [95% CI] 0.97 [0.77-1.23]	RR [95% CI] 1.12 [0.85-1.47]	RR [95% CI] 0.55 [0.32-0.95]

Abbreviations: N, Number of participants; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; RR, relative risk; CI, confidence interval; OR, odds ratio.



paction)을 일으키며, 또한 출생 후 사용된 하이드로코티손에 의한 점막하 위축(submucosal thinning)과 함께 25주 미만의 신생아에게서 해롭게 작용할 가능성이 있다고 설명하였다.

Borja-Del-Rosario 등의 연구에 의하면 신경보호를 위하여 황산마그네슘이 투여되었던 산모에게 태어난 신생아의 혈중 마그네슘의 농도는 산모의 혈중 마그네슘 농도와 관계가 없고, 산모에게 투여된 마그네슘의 총량과 밀접한 양의 상관 관계가 있었다.<sup>39</sup> 이 연구자들은 산모에게 투여되는 황산마그네슘의 누적 양을 신생아의 혈중 마그네슘 농도가 4.5 mg/dL를 넘지 않도록 하는 것이 좋다는 의견을 제시하였다.<sup>40</sup>

위의 연구들을 종합한 결과들, 즉 1) 황산마그네슘의 투여가 뇌성마비의 발생 빈도를 감소시킨다는 연구들에서 임신 25주 미만의 임신부들은 극히 일부 포함되었을 뿐이라는 점, 2) 황산마그네슘의 투여는 산전 스테로이드 치료와는 달리 임신 25주 이전에 국한된 후향적 연구 결과 조차 아직 발표되지 않았다는 점, 3) 최근 임신 25주 미만의 신생아에서 황산마그네슘 투여 관련, 자발적 장천공 및 이로 인한 사망이 증가되었다는 보고가 되었고, 4) 산모 혈중의 누적 마그네슘의 농도는 신생아의 혈중 농도와 직접적인 상관 관계가 있다는 점 등으로 고려한다면, 아직까지 임신 25주 미만의 생존경계출산에 있어서 신경보호의 목적의 황산마그네슘의 사용은 신중하게 접근할 필요가 있으며, 만약 사용한다면 가능한 한 저용량을 사용하는 것이 안전할 것이라고 결론지을 수 있다.

#### 생존경계출산의 산과적 처치에 관한 국내의 진료 패턴 조사

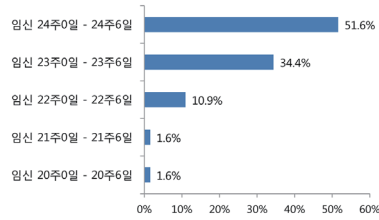
임신 20<sup>+0</sup>에서 24<sup>+6</sup>까지 생존경계출산의 산과적 처치에 관한 국내의 진료 패턴을 알아보기 위해 설문 조사를 시행하였다. 설문은 국내의 45개의 대학에서 근무하고 있는 모체태아의학 교수진을 대상으로 하였으며, 총 149명의 교수진 중, 64명이 설문에 응하여 43%의 회신율을 보였다. 설문은 생존경계출산의 산과적 처치에 관한 총 10개의 문항으로 구성되었다.

Fig. 1에 제시된 바와 같이 태아 폐 성숙을 위한 산전 스테로이드의 효과를 임신 몇 주의 산모부터 투여하기 ‘시작’하십니까? 라는 질문에 약 반 수에서 ‘임신 24주 0일부터 임신 24주 6일 사이’라고 응답하였고, ‘임신 23주 0일부터 산전 스테로이드를 투여한다’ 라고 응답한 경우는 3분의 1 정도 였다. 그러나 조기진통이 동반된 경우 자궁수축억제제는 임신 20주 이전부터 사용한다고 응답한 경우가 40.6%, 임신 20주 0일에서 21주 6일 사이에 투여하기 시작한다고 응답한 경우가 25%에 달하여, 산전 스테로이드를 투여하지 않으면서 자궁수축억제제를 사용하는 경우가 상대적으로 많은 것으로 조사되었다. 생존경계출산에서 신경보호를 위한 황산마그네슘의 사용은 임신 23주 0일 이후부터 투여를 시작한다고 응답한 경우가 전체의 약 3분의 2에 해당하였지만, 전혀 투여하지 않는다고 응답한 경우도 23.4%로 조사되었다.

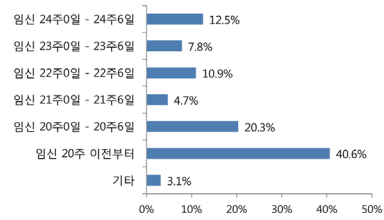
생존경계출산에서 항생제 사용에 관한 내용으로, 조기 양막파수 또는 GBS 예방 목적의 항생제를 임신 몇 주부터 시작하는지에 대한 질문에는 조기양막파수의 경우에는 응답자의 71.9%에서 임신 20주 이전부터 이미 투여한다고 응답하여 가장 많은 답변을 차지한 반면, GBS 예방의 경우에는 투여하고 있지 않다고 응답한 경우가 34.4%로 가장 많았다.

생존경계출산에서 제왕절개수술 시행과 관련된 질문으로 태아 심박동 이상 등 태아 적응증에 의한 수술을 시행하는 임신 주수로 ‘임신 24주 0일에서 임신 24주 6일’이라고 응답한 경우가 반을 차지하였고, ‘임신 23주 0일부터 수술을 시행한다’고 응답한 경우가 약 3분의 1로 태아 폐성숙을 위한 산전 스테로이드의 치료를 시작하는 임신 주수와 전체적인 패턴이 유사하게 조사되었다. 생존경계출산에서 일반적인 산과적 적응증이 아닌 극소 저체중 출생아 자체로 일상적 제왕절개수술(routine cesarean section)을 시행하는지에 대한 질문에서는 23.4%가 ‘그렇다’ 라고 응답하였다. 산과 의사로서 생존경계출산에서 신생아 심폐소생술을 일반적으로 권하는 임신 주수에 대한 질문에서는 ‘임신 24주 0일에서 임신 24주 6일’이라고 응답한 경우가 전체의 54.7%로 가장 많았고, ‘임신 23주 0일부터 신생아 심폐소생술을 권한다’ 라고 응답한 경우도 32.8%에 해당하였다.

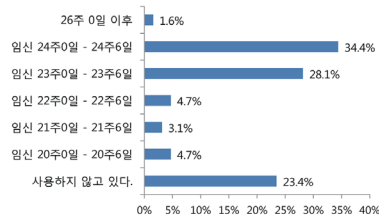
1. 태아 폐성숙을 위한 corticosteroid를 임신 몇 주의 산모부터 투여하기 '시작'하십니까?



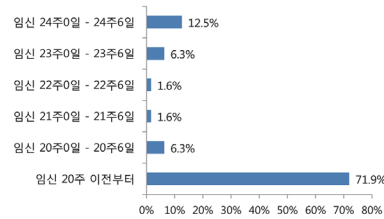
2. 조기 진통이 동반된 경우, tocolytics를 임신 몇 주의 산모부터 투여하기 '시작'하십니까?



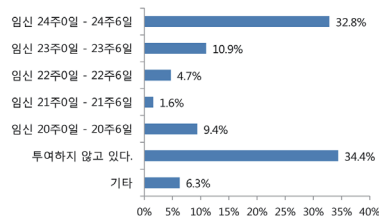
3. Brain protection을 위한 황산 마그네슘의 사용을 임신 몇 주의 산모부터 투여하기 '시작'하십니까?



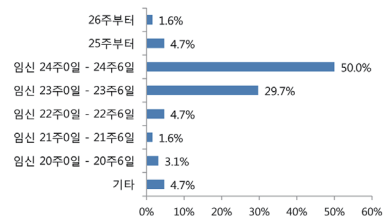
4. 조기양막파수가 동반된 경우, 항생제를 임신 몇 주의 산모부터 투여하기 '시작'하십니까?



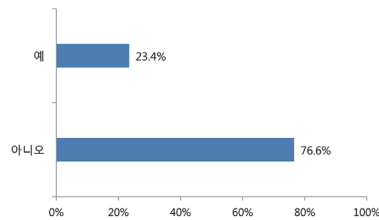
5. GBS prophylaxis를 위한 intrapartum 항생제를 임신 몇 주의 산모부터 투여하기 '시작'하십니까?



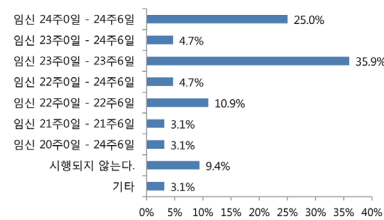
6. 태아심박동 이상 등의 'fetal indication'에 의한 제왕절개술을 임신 몇 주의 산모부터 '시작(또는 시행)'하십니까?



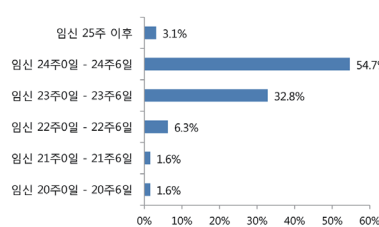
7. 선생님께서 extreme preterm birth에서 'routine cesarean section' (breech 등의 fetal indication이 아닌 extreme preterm 자체로 인한 수술)을 시행하시는지요?



8. [7번 문항에서 '예'라고 답변하신 경우] routine cesarean section을 고려하시는 임신 주수는 몇 주 임니까?



9. 선생님께서 산과 의사로서 '신생아심폐소생술'을 일반적으로 임신 몇 주부터 권하십니까?



10. 선생님의 병원에서 extreme preterm birth가 예견되는 상황에서 분만 전에 소아과 의사 (NICU)에 의한 counseling이 시행되는 임신 주수는 몇 주 임니까? (해당되는 모든 주수에 체크하여 주시기 바랍니다)

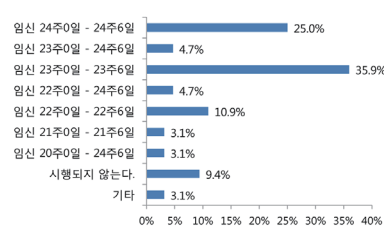


Fig. 1. The questionnaires and responses from the survey regarding obstetric care on periviable birth.



마지막으로 생존경계출산의 처치에서 중요한 항목인 분만 전 소아과 의사에 의한 상담이 시행되는 임신 주수에 대한 질문에서는 ‘임신 23주 0일부터 23주 6일에 시행된다’라는 의견이 35.9%로 가장 많았으며, ‘임신 24주 0일에서 임신 24주 6일 사이’인 경우가 25.0%로 그 다음을 차지하였다. 그러나, 이러한 생존경계출산의 처치에서 ‘분만 전 소아과 의사에 의한 상담이 전혀 시행되지 않는다’라고 응답한 경우도 9.4%에 해당하였다.

## 결 론

임신 25주 미만의 생존경계출산의 산과적 처치에 대하여 다음과 같이 요약한다.

1) 생존경계출산의 주산기 처치에 관한 최근의 국제적 지침들을 고찰한 결과, 임신 25주 미만의 생존경계출산에서 산전 스테로이드 치료, 조기자궁수축에 대한 자궁수축억제제의 사용, 신경보호 목적의 황산마그네슘의 사용 및 조기양막파수에서의 예방적인 항생제의 사용, 제왕절개수술의 시행 등의 산과적 처치가 시작되는 임신 주수는 과거에 비하여 낮아지고 있는 경향을 보인다.

2) 임신 25주 미만의 생존경계출산에서 산전 스테로이드의 투여는 신생아 사망의 빈도를 30-40%를 감소시킬 뿐만 아니라, 출생 신생아의 기능적 임신 주수를 1.1주 연장하는 효과가 있고, 또한 궁극적으로 출생아의 신경발달 장애의 빈도를 약 40% 의미 있게 감소시키는 것으로 알려져 있는 바, 출생 후 신생아 중환자실의 치료가 예정된 경우에는 반드시 고려해야 한다.

3) 조산아에서 신경보호 목적의 황산마그네슘 사용의 효과는 전향적인 연구의 일차 결과(primary outcome)로써 효과가 있었던 것이 아니라, 메타 분석의 결과에서 비록 신생아 사망률에는 차이가 없었으나 추후 뇌성마비의 발생 빈도를 약 30% 감소시킨 것으로 나타난 것이다. 또한 이러한 연구들이 대부분 25주 이상을 대상으로 하고 있는 바, 생존경계출산에서의 연구 결과가 아직까지는 매우 제한적임을 고려하여 임신 25주 미만에서 신경보호 목적의 황산마그네슘의 사용은 신중하게 접근할 필요가 있으며 만약 사용하고자 한다면 가능한 한 저용량을 사용하는 것이 좋

겠다.

4) 임신 25주 미만의 생존경계출산에서 산과적 처치에 관한 우리나라 모체태아의학 교수진들을 대상으로 한 설문조사 결과는 비교적 다양한 진료 패턴을 보였는데, 산전 스테로이드 치료, 태아적응증에 의한 제왕절개수술의 시행, 신생아 심폐소생술 권유에 대해서는 응답자의 약 반 수에서 임신 24주 0일부터 시작한다고 응답하였고, 이러한 산과적 처치를 23주 0일에 시작하는 경우는 전체 응답자의 약 3분의 1에 해당되었다.

## 감사의 글

2014년 6월 시행되었던 ‘임신 25주 미만의 생존경계출산의 산과적 처치’에 관한 설문 조사에 응해주신 여러 병원의 산과 교수님들 64분께 진심으로 감사 드립니다.

## References

- 1) Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. Clin Perinatol 2014 ;41:241-55.
- 2) Haward MF, Kirshenbaum NW, Campbell DE. Care at the edge of viability: medical and ethical issues. Clin Perinatol 2011;38:471-92.
- 3) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med 2000;343:378-84.
- 4) Bodeau-Livinec F, Marlow N, Ancel PY, Kurinczuk JJ, Costeloe K, Kaminski M. Impact of intensive care practices on short-term and long-term outcomes for extremely preterm infants: comparison between the British Isles and France. Pediatrics 2008;122:1014-21.
- 5) Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. Outcomes at age 2 years of infants <28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. J Pediatr 2010;156:49-53.
- 6) Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. BMJ 2008;336:1221-3.
- 7) Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. Neonatology 2010;97:329-38.

- 8) Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.
- 9) Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225-33.
- 10) Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:128-33.
- 11) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics* 2013;132:62-71.
- 12) Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009;123:445-50.
- 13) Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:e7976.
- 14) Manktelow BN, Seaton SE, Field DJ, Draper ES. Population-based estimates of in-unit survival for very preterm infants. *Pediatrics* 2013;131:e425-32.
- 15) ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79: 181-8.
- 16) Chauhan SP, Ananth CV. Periviable births: epidemiology and obstetrical antecedents. *Semin Perinatol* 2013;37:382-8.
- 17) Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:406-17.
- 18) Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics* 2008;121:e193-8.
- 19) Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society, Maternal-Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of the woman with threatened birth of an infant of extremely low gestational age. *CMAJ* 1994;151:547-53.
- 20) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 38: perinatal care at the threshold of viability. *Obstet Gynecol* 2002;100:617-24.
- 21) Nuffield Council on Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine. Available at: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Conclusions-and-recommendations.pdf>
- 22) Tomlinson MW, Kaempf JW, Ferguson LA, Stewart VT. Caring for the pregnant woman presenting at periviable gestation: acknowledging the ambiguity and uncertainty. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:529.e1-6.
- 23) Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1083-96.
- 24) Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable birth: executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol* 2014;34:333-42.
- 25) Wapner RJ. Antenatal corticosteroids for periviable birth. *Semin Perinatol* 2013;37:410-3.
- 26) Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R, Williams MC. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:678-91.
- 27) Carlo W, McDonald S, Fanaroff A, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks gestation. *J Am Med Assoc* 2011;306:2348-58.
- 28) Mori R, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159:110-4.
- 29) Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:26-30.
- 30) Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503-10.
- 31) Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neuro-

- developmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008;121:289-96.
- 32) Sibai BM. Magnesium sulfate for neuroprotection in patients at risk for early preterm delivery: not yet. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:296-7.
  - 33) Pryde PG, Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication, and relevance of dose. *Obstet Gynecol* 2009;114:669-73.
  - 34) 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;114:354-64.
  - 35) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
  - 36) Patient safety checklist no. 7: magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2012;120:432-3.
  - 37) 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 at: [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp128\\_mag\\_sulphate\\_child.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp128_mag_sulphate_child.pdf)
  - 38) Rattray BN, Kraus DM, Drinker LR, Goldberg RN, Tanaka DT, Cotten CM. Antenatal magnesium sulfate and spontaneous intestinal perforation in infants less than 25 weeks gestation. *J Perinatol* 2014;34:819-22.
  - 39) Borja-Del-Rosario P, Basu SK, Haberman S, Bhutada A, Rastogi S. Neonatal serum magnesium concentrations are determined by total maternal dose of magnesium sulfate administered for neuroprotection. *J Perinat Med* 2014; 42:207-11.
  - 40) Basu SK, Chickajajur V, Lopez V, Bhutada A, Pagala M, Rastogi S. Immediate clinical outcomes in preterm neonates receiving antenatal magnesium for neuroprotection. *J Perinat Med* 2011;40:185-9.
  - 41) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
  - 42) Marret S, Marpeau L, Benichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. *Pediatrics* 2008;121:225-6.
  - 43) Rouse DJ, Hirtz DG, Thom EA, Varner MW, Spong CY, Mercer BM. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.

## = 국 문 초 록 =

주산기 치료의 발전에 따라서 극단적 조산(extreme preterm birth)의 생존율은 최근 꾸준히 증가하고 있다. 이러한 생존경계출산(periviable birth)이 임박한 산모에 대한 적절한 상담과 주산기 처치는 산과 의사와 신생아 의사 모두에게 가장 어려운 문제 중의 하나이다. 본 종설에서는 1) 최근 생존경계출산의 주산기 처치에 관한 어떠한 국제적 지침들이 제시되어 왔는지 살펴보고, 2) 생존경계출산에 대한 산과적 처치 중 산전 스테로이드 투여와 황산마그네슘 치료에 대한 문헌들을 고찰하며 3) 마지막으로 생존경계출산의 산과적 처치에 관한 우리나라의 모체태아의학 교수진들의 진료 패턴에 대한 설문 조사 결과를 제시하고자 한다.

**중심 단어:** 생존경계출산, 산과적 처치, 산전 스테로이드, 황산마그네슘, 설문