

임신성 당뇨 선별검사에서 양성이었으나 확진되지 않은 산모에서 태어난 후기 미숙아들의 예후

CHA 의과대학 소아과학교실¹, 강원대학교 의학전문대학원 소아과학교실²
이정민¹ · 서보선¹ · 김은선²

Late Preterm Infants' Outcome Born from Mothers with Positive Screening but Negative Diagnostic Test for Gestational Diabetes

Jeong Min Lee, M.D.¹, Bo Seon Seo, M.D.¹, and Eun Sun Kim, M.D.²

¹Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

²Department of Pediatrics, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Purpose: The aim of the study is to determine whether late preterm infants from normal oral GTT (glucose tolerance test) but positive GCT (glucose challenge test) mothers are associated with adverse postnatal outcome.

Methods: A retrospective study was performed from singleton infants who were born at 34⁺⁰–36⁺⁶ weeks between January 2008 and December 2012 and prenatally checked at CHA Gangnam Medical Center. Infants were categorized into three groups according to the results of 50 g oral GCT and 100 g oral GTT; NG group (normal glucose tolerance group, n=603) vs. GIG group (gestational impaired glucose tolerance group; infants of normal oral GTT but positive GCT mothers, n=77) vs. GDM group (gestational diabetes group, n=52). Neonatal outcomes were compared among the three groups.

Results: GIG group showed significantly increased incidence of jaundice compared to NG group (9.6% vs. 19.5%, $P=0.031$). The number of old mothers (≥ 35 years at delivery) was significantly higher in GIG group compared to NG group (27.5% vs. 33.8%, $P=0.006$). After stratification by maternal age, GIG group showed significantly increased respiratory diseases compared to NG group (44% vs. 65.4%, $P=0.04$). Hypocalcemia and feeding problem increased across the groups (NG vs. GIG vs. GDM; 13.3% vs. 26.9% vs. 32.0%, $P=0.024$; 6.0% vs. 11.5% vs. 20.0%, $P=0.05$, respectively).

Conclusion: Late preterm infants of normal oral GTT but positive GCT mothers, especially in older mother, have increased risk of postnatal morbidities such as respiratory distress, jaundice, hypocalcemia or feeding intolerance. Thus, careful follow up may be needed in this group since antepartum period.

Key Words: Late preterm infant, Gestational diabetes mellitus, Glucose intolerance, Outcome

Received: 24 July 2015

Revised: 11 August 2015

Accepted: 4 September 2015

Correspondence to: Kim Eun Sun, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital,
Baengnyeong-ro 156, Chuncheon-Si, Gangwon-Do 200-722, Korea

Tel: +82-33-258-9138, Fax: +82-33-258-2418

E-mail: naivesun1@hanmail.net

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

임신성 당뇨병은 임신기간 중에 처음 발견되었거나, 임신 중에 발생한 내당능 장애를 말한다.¹ 국내에서는 대한산부인과학회의 권고안에 따라 임신 24주에서 28주 사이에 50 g 포도당 경구 투여 후 1시간 뒤 정맥혈을 채혈하는 방법으로 임신성 당뇨 선별검사를 하며, 이 검사에서 정맥혈 포도당 농도가 140 mg/dL 이상 측정되면 양성으로 분류한다. 선별검사서 양성으로 분류된 산모는 8–12시간 이상 금

식 상태에서 100 g 경구 당부하 검사를 시행하여 임신성 당뇨로 확진된다. 이러한 방법을 통해 한국 산모의 약 18%가 임신성 당뇨 선별검사에서 양성소견을 보이고,² 최종적으로는 2-7%의 산모가 임신성 당뇨로 확진된다.²⁻⁴

임신성 당뇨는 거대아, 저혈당증, 고빌리루빈혈증, 저칼슘혈증, 호흡곤란증후군 등의 주산기 합병증을 증가시키며, 미숙아 분만율을 높인다고 알려져 왔다.^{1,3,5-8} 최근 고령 출산 및 고위험 출산의 증가로 임신성 당뇨의 진단 및 선별검사 양성 소견은 증가하는 추세이다.² 이에 따라 산모의 당내성 장애와 관련된 주산기 합병증이 증가하고 있다. 임신성 당뇨 선별검사에서 양성이었으나 임신성 당뇨는 확진되지 않은 경계선상의 산모(gestational impaired glucose tolerance)에 대해 의학적 관심이 증가하고 있다.^{2,7,9,10} 하지만, 임신성 당뇨 산모와 관련된 연구에 비하여 주산기 합병증에 관한 연구가 많지 않고, 국내 보고도 희박한 상황이다.

본 연구에서는 고령·고위험 출산과 관련하여 최근 10년간 150% 정도 출생 비율이 증가되고 있는 후기 미숙아를 대상으로, 산모의 당내성 정도에 따른 분만의 원인과 주산기 합병증에 차이가 있는지를 알아보았다. 그리고 임신성 당뇨를 진단받지는 않았지만, 선별검사에서는 양성으로 분류된 산모들에서 출생한 후기 미숙아의 주산기 예후를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2008년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 60개월간 강남차병원에서 출생한 제태 주령 34⁺⁰-36⁺⁶주로 태어난 후기 미숙아와 그 산모를 대상으로 하여 이들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 임신 전부터 진단된 현성 당뇨 산모와 다태아로 출생한 후기 미숙아는 제외하였다.

임신성 당뇨병의 선별검사는 식사나 시간에 상관없이 50 g 경구 당부하 1시간 후 혈당 140 mg/dL 이상이면 선별검사 양성으로 판정하였다. 선별검사 양성인 산모는 2주 일 이내에 확진 검사로 밤사이 공복 후 100 g 경구 당부하 검사를 실시하여 당부하 직전과, 1시간, 2시간, 3시간 후의 정맥혈을 채혈하여 혈장 포도당 농도를 측정하였다. 혈장

포도당 농도가 당부하 직전 95 mg/dL, 1시간 180 mg/dL, 2시간 155 mg/dL, 3시간 후 140 mg/dL을 기준으로 하여 그 이상일 경우 양성으로 판정하였으며, 4회의 포도당 측정치 중 2회 이상 한계치를 넘는 경우 임신성 당뇨병으로 확진하였다.

임신성 당뇨 선별검사와 확진 검사 결과에 따라, 선별검사에서 혈당 수치가 140 mg/dL 미만으로 정상 혈당 소견을 보인 군을 정상 산모에게서 출생한 신생아 군(normal glucose tolerance group, NG group), 선별 검사에서 양성이지만 임신성 당뇨병 확진 되지 받지 않은 산모에게서 출생한 신생아군(gestational impaired glucose tolerance group, GIG group), 선별 검사에서 양성이며 임신성 당뇨를 확진 받은 산모에게서 출생한 신생아군(gestational diabetes mellitus group, GDM group)으로 분류하였다. 세 군 사이의 임상적인 특성을 각각 비교 분석하였다.

대상 산모의 분만 시 나이, 미숙아 분만의 원인 및 분만 방식을 조사하였다. 미숙아 분만의 원인으로 조기양막파수, 조기진통, 임신관련 고혈압, 태반조기박리 및 전치태반, 양수 감소증, 자궁 내 성장지연, 혹은 그 이외의 이유의 태아곤란, 산모의 내과적, 외과적 질환이 있는지 확인 하였다. 제태 주령, 출생 체중, 부당 경량아 및 부당 중량아 여부, 성별, 1분 및 5분 Apgar 점수, 패혈증 유무, 동반 기형의 유무를 조사하였다. 저혈당, 저칼슘혈증, 황달 등의 신생아 대사성 질환의 유무 및 수유 장애의 유무 및 일과성 빈호흡, 호흡곤란 증후군, 무호흡, 폐외 공기 누출(extrapulmonary air leaks)을 포함한 호흡기적 질환의 유무를 함께 조사하였다.

저혈당은 체중에 관계없이 40 mg/dL 미만으로 정의하였으며, 저칼슘혈증은 혈청 칼슘이 7 mg/dL 미만 혹은 이온화 칼슘 1 mmol/L 미만인 경우로 정의하였다. 집중 광선 치료의 적응증에 해당하는 고빌리루빈혈증을 황달로 정의하였다.¹¹ 수유 장애의 정의는 수유 진행이 되지 않아 장 운동 관련 약물 치료가 필요한 경우로 하였다. 신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 빠른 호흡, 늑간 함몰 등의 호흡곤란 증상과 흉부 방사선 소견상 양측 폐의 미만성 과립상 음영증가, 공기-기관지 음영 등을 보이면서 흡기 산소 농도가 0.4 이상 요구되어 폐 표

면 활성제(surfactant)의 치료가 필요한 경우로 정의하였다.^{12, 13} 일과성 빈호흡(transient tachypnea of newborn, TTN)은 출생 직후 빠른 호흡이 있어서 산소 치료 하였으며 수 일 이내에 증상이 호전되고, 흉부 방사선 사진에서는 양측 폐문 부위 헛살 모양의 소견을 보이면서, 태변이나 감염, 선천성 기형 등 호흡곤란의 다른 원인이 없는 경우로 정의하였다.^{13, 14} 폐의 공기 노출은 기흉, 심막기종, 피하기종, 기종격, 폐사이질 기종 등이 포함되었다.¹⁵

통계적 분석은 SPSS statistic version 18.0을 사용하였다. NG 군과 GIG군 및 GDM 군 간의 비교는 범주형 변수 비교는 Chi-Square test, 연속형 변수는 일원분산분석(ANOVA)으로 비교하였다. *P* value가 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상아 수 및 미숙아 분만의 원인

연구 기간 동안 출생한 다태아를 제외한 후기 미숙아는 총 732명으로, NG 그룹은 603명, GIG 그룹은 77명, GDM 그룹은 52명이었다. 전체 대상아들의 평균 재태 주수는 35.8 ± 0.8 주였고, 평균 출생체중은 2,614 g ($1,220-4,220$ g)이었다.

미숙아 분만의 원인으로는, 조기 양막 파수가 가장 흔한 원인이었고(316명, 43.1%), 다른 원인 없는 조기 진통(260명, 35.5%), 임신관련 고혈압(85명, 11.6%), 태반조기박리나 전치태반 등의 출혈(38명, 5.2%), 심한 양수 감소증, 심한 자궁 내 성장 지연, 혹은 그 이외의 이유의 태아 곤란증(26명, 3.5%), 엄마의 내과적·외과적 질환(7명, 1.0%)의

순서로 미숙아 분만의 원인이 있었다.

그룹별 미숙아 분만의 원인은 Table 1과 같다. 그룹 간 미숙아 분만의 원인에서 일부는 차이를 보였고, GDM 그룹에서 유의하게 임신관련 고혈압이 진행되어 분만할 경우가 많았고, 맹장염, 위암 관련하여 미숙아 분만을 한 경우가 있었다. 상대적으로 GIG 그룹에서 조기 양막 파수로 인한 미숙아 분만이 통계적으로 유의하게 많았다. 그 외의 다른 원인들은 그룹 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 전체 대상아의 주산기적 임상상 및 그룹별 분석

전체 산모 평균 출산 나이는 32.5 ± 4.2 세(15-49세)였고, 전체 대상아 중 남아는 419명(57.2%)이었고, 제왕절개로 출생한 경우는 346명(47.3%)이었으며, 평균 입원일 수는 8.6 ± 6.1 일이었다. 부당 경량아는 69명(9.4%)이었고, 부당 중량아는 21명(2.9%)이었으며, 전체 대상아의 평균 아프가 점수는 1분에 7.3 ± 0.9 점, 5분에 8.5 ± 0.8 점이었다. 전체 대상아 중 무호흡(71명, 9.7%), 신생아 일과성 빈호흡(213명, 29.1%), 호흡곤란증후군(75명, 10.2%), 공기누출 증후군(10명, 1.4%) 등의 호흡 관련 증상을 1가지라도 보여 호흡증상으로 치료를 받았던 환자는 321명(47.3%)이었다. 패혈증으로 치료 받은 환자는 33명(4.5%)이었고, 집중 광선 치료의 적응증으로 황달 치료를 받은 환자는 79명(9.5%)이었으며, 저혈당증이 있었던 환자는 12명(1.6%), 저칼슘혈증이 있었던 환자는 120명(16.4%)였고, 수유 진행이 되지 않아 장 운동 관련 약물 치료가 되었던 경우는 38명(5.2%)이 있었다. 선천성 심장 기형을 진단받은 경우는 39명(5.3%)으로 심실중격결손(13명), 심방중격결손(11명), 지속성 동맥관개존증(9명), 폐동맥 협착(6명)의 빈

Table 1. Main Causes of Preterm Delivery

	NG group (n=603)	GIG group (n=77)	GDM group (n=52)	<i>P</i> value
PIH	67 (11.1%)	6 (7.8%)	12 (23.1%)	0.019*
Placental bleeding	34 (5.6%)	4 (5.2%)	0 (0%)	0.213
PPROM	257 (42.6%)	43 (55.8%)	16 (30.8%)	0.015*
Preterm labor only	216 (35.8%)	22 (28.6%)	22 (42.3%)	0.260
Combined fetal distress	24 (4.0%)	2 (2.6%)	0 (0%)	0.295
Maternal medical problems	5 (0.8%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.066

*indicates $P < 0.05$

Abbreviations: NG, normal glucose tolerance; GIG, gestational impaired glucose tolerance; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension; PPRM, preterm premature rupture of membrane.

도 순으로 진단되었고, 심장 기형 외의 다른 주요 기형을 진단받은 경우는 14명(1.9%)으로, 방관요관역류(4명), 요도 하열(3명), 폐쇄항문(2명), 외이기형(2명), 기관식도누공(1명), 일측 신장 무형성(1명), 다낭성 신증(1명)의 진단을 받았다.

산모의 평균 출산 나이는 그룹 간 유의한 차이를 보였고, 특히 GDM 그룹에서 통계적으로 유의하게 출산 나이가 높았다. 고연령 임신의 분류 기준인 만 35세를 기준으로 분석하였을 때, GIG 그룹에서 다른 그룹에 비해 유의하게 고연령 출산이 많았다(Table 2). 출생 체중은 GDM 그룹, GIG 그룹, NG 그룹 순으로 무거웠으며, GDM 그룹에서 유의하게 무거웠으며, 부당 중량아의 비율 또한 GDM 그룹이 유의하게 많았다. 집중 광선 치료의 적응증으로 황달 치료를 받은 이력 또한 유의하게 많았다. 수유 진행의 어려움으로 장

운동 약물 치료를 받았던 환자 수는 NG, GIG, GDM 그룹 순서로 유의하게 증가하였고, 선천성 기형의 진단은 NG, GIG, GDM 순서로 유의하게 증가하였다(Table 2).

3. 고령 산모에서의 그룹별 임상상 분석

NG, GIG, GDM 그룹으로 갈수록 산모 출산 연령이 증가되고, 고령 산모의 기준인 35세 이상의 산모가 GIG 그룹에서 유의하게 많아, 고령 산모 그룹으로 층화하여 그룹별 분석을 시행하였다(Table 3).

고령 산모 그룹에서는 NG, GIG, GDM 그룹 간 산모 출산 연령에 차이가 없었고, 재태 주령 및 제왕 절개 비율도 차이가 없었으나, GDM 그룹에서 유의하게 출생 체중이 무거웠다. 임상상에서는 호흡 관련 질환이 NG 그룹과 비교하여 GIG와 GDM 그룹에서 유의하게 많았고, 황달이 GIG

Table 2. Clinical Characteristics between Groups

	NG group (n=603)	GIG group (n=77)	GDM group (n=52)	P value
Maternal age (years)	32.3±4.2	32.8±4.1	34.7±3.7	0.000*
≥35 years at delivery	166 (27.5%)	26 (33.8%)	25 (28.8%)	0.006*
Admission duration (days)	8.6±6.0	8.7±6.6	9.0±6.1	0.888
Gestational age (weeks)	35.9±0.8	35.8±0.8	35.9±0.9	0.674
Birth weight (g)	2,595±386	2,620±399	2,827±550	0.000*
SGA	63 (10.4%)	4 (5.3%)	2 (3.8%)	0.120
LGA	9 (1.5%)	2 (2.7%)	10 (20%)	0.000*
Male infants	341 (56.6%)	46 (59.7%)	32 (61.5%)	0.702
C-section	296 (49.1%)	26 (33.8%)	24 (46.2%)	0.040*
Apgar score (1 min)	7.3±0.9	7.3±0.9	7.0±1.0	0.077
Apgar score (5 min)	8.5±0.8	8.6±0.6	8.4±0.8	0.300
Total respiratory morbidity	256 (42.5%)	35 (45.5%)	30 (57.7%)	0.100
Apnea	54 (9.0%)	11 (14.3%)	6 (11.5%)	0.567
TTN	175 (29.0%)	20 (26.0%)	18 (34.6%)	0.299
RDS	57 (9.5%)	8 (10.4%)	10 (19.2%)	0.083
Extrapulmonary air leaks	9 (1.5%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0.672
Sepsis	25 (4.1%)	4 (5.1%)	4 (7.7%)	0.474
Jaundice	58 (9.6%)	15 (19.5%)	6 (11.5%)	0.031*
Hypoglycemia	11 (1.8%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0.592
Hypocalcemia	92 (15.3%)	14 (18.2%)	14 (26.9%)	0.084
Feeding intolerance	25 (4.1%)	6 (7.8%)	7 (13.5%)	0.008*
Heart anomaly	29 (4.8%)	4 (5.2%)	8 (11.5%)	0.116
Other anomaly	7 (1.2%)	3 (3.9%)	4 (7.7%)	0.002*

*indicates P<0.05

Abbreviations: NG, normal glucose tolerance; GIG, gestational impaired glucose tolerance; GDM, gestational diabetes mellitus; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; TTN, transient tachypnea of newborn; RDS, respiratory distress syndrome.

Table 3. Stratified Analysis by Maternal Age at Delivery

Old aged mothers	NG group (≥35 years at delivery)	GIG group (n=166)	GDM group (n=26)	P value (n=25)
Maternal age (years)	37.3±2.3	37.2±2.3	37.5±2.4	0.907
Gestational age (weeks)	35.9±0.8	35.6±0.9	35.8±0.9	0.278
Birth weight (g)	2,620±435	2,606±468	2,974±557	0.001*
Male infants	98 (59.0%)	16 (61.5%)	17 (68.0%)	0.688
C-section	101 (60.8%)	14 (53.8%)	13 (52.0%)	0.599
Total respiratory morbidity	73 (44.0%)	17 (65.4%)	16 (64.0%)	0.035*
Apnea	16 (9.6%)	5 (19.2%)	2 (8.0%)	0.304
TTN	49 (29.5%)	11 (42.3%)	10 (40.0%)	0.293
RDS	18 (10.8%)	3 (11.5%)	6 (24.0%)	0.176
Jaundice	20 (12.0%)	7 (26.9%)	2 (8.0%)	0.082
Hypocalcemia	22 (13.3%)	7 (26.9%)	8 (32.0%)	0.024*
Feeding intolerance	10 (6.0%)	3 (11.5%)	5 (20.0%)	0.050*

*indicates $P<0.05$

Abbreviations: NG, normal glucose tolerance; GIG, gestational impaired glucose tolerance; GDM, gestational diabetes mellitus; TTN, transient tachypnea of newborn; RDS, respiratory distress syndrome.

그룹에서 많았으며, 저칼슘혈증 및 수유 진행 곤란이 NG, GIG, GDM 그룹 순으로 유의하게 증가하였다.

고 찰

임신이 진행되면 태아성장에 필요한 호르몬인 프로게스테론, 태반 락토젠 등의 분비가 증가하는데 이러한 호르몬들이 체내 인슐린 작용을 방해하여 내당능 장애가 생기기 쉽다.¹⁶ 임신부의 비만도 증가 및 출산 연령의 고령화로 내당능 장애를 가진 임신성 당뇨 산모가 증가하고 있다.^{1, 8, 10, 17, 18} 불임 치료 발달 및 산과적 문제가 있는 경우 제태주령 34주를 기준으로 계획 분만을 권고하는 산과적 지침에 따라 후기미숙아 또한 지속적으로 증가하고 있는 추세이다.¹⁹⁻²¹ 이들은 건강한 만삭아와 비교하여 호흡기 질환, 대사 장애, 체온 조절 능력 부족, 황달 등의 유병률이 높다.^{6, 17, 19, 20, 22} 이렇게 임신성 당뇨와 후기 미숙아와 관련된 주산기 합병증의 발생이 증가하면서 자연스럽게 임신성 당뇨가 확진 되지 않았지만 선별 검사에서 양성을 보인 임신성 당뇨 경계선상(GIGT, gestational impaired glucose tolerance)의 산모와 신생아들에 대한 관심도 증가하였다.

산모의 고혈당과 관련된 염증 반응 및 사이토카인(cytokine)의 분비가 태아의 염증 반응, 태반의 허혈(ischemic change), 저산소증 및 혈류 공급 장애를 일으켜 태아로의 산

소와 영양 공급을 감소시키게 되어^{17, 21} 임신성 당뇨 산모의 조산 빈도가 높은 것으로 알려져 왔다. 임신성 당뇨 산모의 후기미숙아 분만율은 10-22%로^{2, 17} 정상 산모의 비해 높다고 알려져 있다. 따라서, 본 연구에서는 산모의 내당능 장애의 정도에 따라 조산의 원인에 차이가 있는지 확인하고자 대상 산모들에서 조산의 원인을 먼저 분석하였다. 임신관련 고혈압의 빈도는 다른 두 그룹과 비교할 때 GDM 그룹에서 높았으며(11.1% vs. 7.8% vs. 23.1%, $P=0.019$) 조기 양막 파수로 인한 미숙아 분만이 GIG 그룹에서 통계학적으로 유의하게 많았다(42.6% vs. 55.8% vs. 30.8%, $P=0.015$). 하지만 그 외 조산의 원인에서는 각 그룹 간 유의한 차이를 보이지 않았다.

국내외에서 임신성 당뇨 경계선상의 산모 및 신생아들에 대한 몇 가지 연구들이 있었다. Ju 등¹⁰은 정상 그룹에 비해 GIG 그룹에서 미숙아, 거대아, 신생아중환자실(neonatal intensive care unit, NICU) 입실 빈도 및 재원 기간의 증가, 신생아 뇌병증의 빈도가 높다고 보고하였다.¹⁰ Mahomed 등의 연구에서는 GIG 그룹이 유도 분만, 제왕 절개술, 거대아의 빈도가 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다.²³ 하지만 Gumus 등의 연구에서 정상 그룹과 비교하였을 때 GIG 그룹의 조산, 제왕절개술, 평균 출생 체중, NICU 입실 빈도가 통계학적으로 차이가 없었다.⁷ Meiamed 등의 연구에서도 GIG 그룹의 신생아들에서 호흡기 질환 유병률, 황달과 저혈당, 저칼

숨혈증 등 대사 장애 유병률 및 NICU 입실 빈도에는 차이가 없다고 나타났다.⁹ 이와 같이 연구마다 결과가 다양하여 내당능 장애를 가진 산모 및 신생아에 대하여 주의 깊은 관찰이 필요한지, 어느 정도의 의학적 개입이 있어야 하는지 현재까지 명확하게 밝혀진 바가 없다.

Pedersen 가설에 따르면 인슐린 결핍에 의한 산모의 고혈당이 태반을 통하여 태아에게 직접 전달되면 태아의 췌장 β 세포를 자극하여, 고인슐린혈증이 발생된다.²⁴ 태아에서 발생한 인슐린의 동화작용으로 인해 글리코겐의 축적과 지방 및 단백질 합성이 증가하여, 인슐린에 예민한 조직들의 성장이 촉진되고 거대아, 부당 중량아의 발생이 높아진다고 설명하였다.^{1,24} 본 연구에서 출생 체중은 GDM 그룹, GIG 그룹, NG 그룹 순으로 무거웠는데 GDM 그룹에서 유의한 차이를 보였다. 또한 부당 중량아의 비율이 GDM에서 많았다. 이는 기존의 연구에 합당한 소견이다.

또한 정상 그룹에 비해 GIG 그룹에서 황달의 유병률이 높았다(9.6% vs. 19.5% $P=0.031$). 두 그룹 사이에서 출생 체중 대비 체중 감소, 모유 수유, 혈액소 수치 등의 차이가 없음에도 불구하고 황달의 유병률이 높은 것은 GIG 그룹에서 후기 미숙아 및 임신성 당뇨 산모에서 태어난 신생아의 특징인 고인슐린혈증,¹ 콜티솔 급등(surge), 낮은 uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 농도로 인한 빌리루빈 대사 저하에 의한 결과로²⁵⁻²⁷ 생각된다.

NG, GIG, GDM 그룹 순으로 수유 장애의 유병률이 유의하게 증가함을 확인 할 수 있었다(4.1% vs. 7.8% vs. 13.5%, $P=0.008$). 후기미숙아는 효과적인 빨기와 삼키기가 부족하고 위장관의 연하운동 및 연동작용, 위식도 조임근 조절 기능이 미숙하며,¹⁹ 산모의 고혈당에 노출된 신생아의 경우에도 장 운동이 감소되고 빠는 힘이 약하다고 알려져 있다.^{26,27} 이런 이유로 내당능 장애가 심할수록 수유 지연이 증가한 것으로 생각되며, 이들에 대한 세심한 수유 관리가 필요하겠다. 또한 저칼슘혈증에 관하여 NG, GIG, GDM 그룹 순으로 증가하는 경향을 보였는데, 특히 35세 이상의 고령 산모에서는 세 그룹간 유의한 차이를 보였다(13.3% vs. 26.9% vs. 32%, $P=0.02$). 인슐린 분비가 증가하면 마그네슘의 인슐린 매개 세포 흡수(insulin mediated cell uptake)가 증가하여 혈중

마그네슘 농도가 감소하고, 부갑상선을 억제시켜 저칼슘혈증을 일으킨다.²⁵⁻²⁷ 이런 반응이 산모의 내당능 장애가 심할수록, 고령 산모일수록 더욱 높게 나타나는 것으로 생각된다.

NG, GIG, GDM 그룹으로 갈수록 산모 출산 연령이 증가하여 고령 산모 그룹을 층화하여 그룹별 분석을 실시하였다.³⁵ 세 이상의 고령 산모의 신생아 중 NG 그룹에 비교하여 GIG와 GDM 그룹에서 호흡 관련 질환이 유의하게 많았는데 산모의 고인슐린혈증이 폐 성숙과 출생 후 양수의 흡수(amniotic fluid resorption)를 늦추며, 폐 표면 활성제(surfactant)의 합성을 저하시킨다고 알려져 있으므로⁸ 이런 영향으로 생각된다. Fung 등⁶은 후기미숙아에서 임신성 당뇨가 독립적으로 호흡기 질환의 중증도 및 유병률을 증가시킨다고 하였는데, 본 연구를 통해서도 산모의 내당능 장애가 신생아의 호흡기 질환의 위험인자가 될 수 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 후기 미숙아 임신성 내당능 장애 산모 및 임신성 당뇨 산모의 유병률은 각각 10.5%, 7.1%로 나타났다. 이것은 후기미숙아를 대상으로 임신성 당뇨 유병률을 조사한 기존의 연구와 비교하여 약간 낮은 수치이다.²

본 연구는 단일 기관에서 진행하였기 때문에 대상 산모의 수가 적고, GIG 산모 및 GDM 산모의 혈당 관리가 어떻게 되었는지 추적관찰 하지 못했다. 또, 산모의 나이 외에 변수에 대하여 고려하지 않은 한계가 있다. 이 외에도 후기미숙아와 내당능 장애가 독립적으로 어떻게 주산기 예후에 영향을 주었는지를 명확하게 설명하기 힘들다는 단점이 있다.

하지만, 후기미숙아에 한정하여 정상군과 GIG, GDM 그룹을 분류하고 주산기 합병증을 비교한 첫 번째 연구라는데 의의가 있다. 또한 기존의 연구에 비하여 신생아적 질환에 더욱 초점을 두었다. 내당능 장애와 관련한 일차적 결과인 신생아의 체중뿐 아니라 2차적 결과인 호흡기 질환, 대사 장애에 대하여 조사하였다. 또한 RDS 외에 무호흡, 일과성 빈호흡, 폐외 공기 누출 등 호흡기 질환의 유무 및 이에 대한 치료를 산소 치료 및 인공 호흡기 유무 및 기간으로 나누어 조사하였으며 감염 유무, 저혈당증, 황달, 저칼슘혈증 등의 대사 장애, 선천성 기형, 수유 장애 등 기존 연구에 비해 신생아 질환에 대하여 자세하게 살펴보고자 한 것이 본 연구의 장점이다.

본 연구 결과는 NG 군과 비교 시 GIG 군에서 주산기 예후가 나쁜 경향을 보이며, 특히 35세 이상의 고연령 산모에서

GIG 군에서 호흡기 질환, 황달, 저칼슘혈증, 수유진행 곤란 등의 주산기 예후가 나쁨을 보여준다. 지속적으로 임신성 당뇨 및 경계선상 산모와 후기미숙아가 증가하는 경향이 있기 때문에, 이런 고위험군의 신생아는 출생 후 더욱 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

References

- 1) Yeo JY, Yang SW, Han HK, Um MR, Lee WG, Lee MN, et al. The perinatal complications in infants of mothers with gestational diabetes mellitus. *Korean J Pediatr* 1997;40:809-917.
- 2) Yun SH, Han SW, Lee SH, Jung YW, Kim EH. Comparison of obstetric and neonatal outcomes according to oral glucose challenge test in Korean pregnant women. *Korean J Perinatol* 2013;24:180-6.
- 3) Kim C. Gestational diabetes mellitus in Korean women: similarities and differences from other racial/ethnic groups. *Diabetes Metab J* 2014;38:1-12.
- 4) NK L. Gestational diabetes mellitus in Korea using Korean Health Insurance Database, 2010-2011. *Pub Health Wkly Rep KCDC* 2013;6:411-5.
- 5) Obstetricians ACo, Gynecologists. Gestational diabetes mellitus: Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
- 6) Fung G, Chan L, Ho Y, To W, Chan H, Lao T. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants? *Early Hum Dev* 2014;90:527-30.
- 7) Gumus, II, Turhan NO. Are patients with positive screening but negative diagnostic test for gestational diabetes under risk for adverse pregnancy outcome? *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:359-63.
- 8) Vignoles P, Gire C, Mancini J, Bretelle F, Boublil L, Janky E, et al. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1099-104.
- 9) Melamed N, Hiersch L, Hod M, Chen R, Wiznitzer A, Yogev Y. Is abnormal 50-g glucose-challenge testing an independent predictor of adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2583-7.
- 10) Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:31.
- 11) Hyperbilirubinemia AAoPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- 12) Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
- 13) Agrawal V, David RJ, Harris VJ. Classification of acute respiratory disorders of all newborns in a tertiary care center. *J Natl Med Assoc* 2003;95:585-95.
- 14) Chang JY, Kim CR, Kim EA, Kim KS. Predictable risk factors and clinical courses for prolonged transient tachypnea of the newborn. *Korean J Pediatr* 2010;53:349-57.
- 15) Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, Soong WJ. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. *J Chin Med Assoc* 2012;75:551-9.
- 16) Choi YJ, Kahng J, Bin JH, Lee HS, Lee JH, Kim SY, et al. The relationship between the timing of gestational diabetes screening and HbA1c level and neonatal outcome. *Korean J Lab Med* 2009;29:110-5.
- 17) Kang HJ, Kwak HM, Kim YS, Park JS, Yoon G, Choi SJ, et al. Obstetric and neonatal outcomes after treatment of gestational diabetes mellitus class A1 and class A2. *Korean J Obstet Gynecol* 2010;53:681-6.
- 18) Wang P, Lu M-C, Yan Y-H. Abnormal glucose tolerance is associated with preterm labor and increased neonatal complications in Taiwanese women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013;52:479-84.
- 19) Na JY, Park N, Kim ES, Lee HJ, Shim GH, Lee JA, et al. Short-term clinical outcomes of late preterm infants. *Korean J Pediatr* 2009;52:303-9.
- 20) Lipkind HS, Slopen ME, Pfeiffer MR, McVeigh KH. School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:222e1-6.
- 21) Stene-Larsen K, Brandlistuen RE, Lang AM, Landolt MA, Latal B, Vollrath ME. Communication impairments in early term and late preterm children: a prospective cohort study following children to age 36 months. *J Pediatr* 2014;165:1123-8.
- 22) Brown HK, Speechley KN, Macnab J, Natale R, Campbell MK. Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int J Epidemiol* 2014;43:802-14.
- 23) Mahomed K, Young S, Ibiebele I, Hoare JV. Relationship between positive glucose screening, obesity and pregnancy outcome in the absence of gestational diabetes: A retrospective cohort study. *Open J Obstet Gynecol* 2014;4:524-30.
- 24) Ramos GA, Moore TE. Chapter 9. Endocrine disorders in pregnancy. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.75-87.

- 25) Carlo WA. Chapter 101.1. Infants of diabetic mothers. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.627-9.
- 26) Landon MB, Vickers S. Fetal surveillance in pregnancy complicated by diabetes mellitus: is it necessary? J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:413-6.
- 27) Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin North Am 2004;51:619-37.

= 국 문 초 록 =

목적: 후기미숙아를 대상으로 임신성 당뇨를 진단받지는 않았지만, 선별검사에서 양성으로 분류된 산모들에서 출생한 후기미숙아의 주산기 예후를 알아보고자 하였다.

방법: 2008년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 60개월간 강남차병원에서 출생한 재태 주령 34⁴⁰-36⁶주로 태어난 후기 미숙아와 그 산모를 대상으로 하였다. 이들을 임신성 당뇨 선별검사와 확진 검사 결과에 따라, 선별검사에서 혈당 수치가 140 mg/dL 미만으로 정상 혈당 소견을 보인 군을 정상 산모에게서 출생한 신생아 군(normal glucose tolerance group, NG group), 선별 검사에서 양성이지만 임신성 당뇨병 확진 되지 받지 않은 산모에게서 출생한 신생아군(gestational impaired glucose tolerance group, GIG group), 선별 검사에서 양성이며 임신성 당뇨를 확진 받은 산모에게서 출생한 신생아군(gestational diabetes mellitus group, GDM group) 으로 분류하여 세 군 사이의 임상적인 특성을 각각 비교 분석하였다.

결과: 황달의 유병률은 NG군에 비해 GIG군에서 높게 나타났으며(9.6% vs. 19.5%, $P=0.031$), 35세 이상의 고령임신이 NG군에 비해 GIG군에서 유의하게 많았다(27.5% vs. 33.8%, $P=0.006$). 35세 이상 고령 산모에서 층화 분석하였을 때, 호흡기 질환은 NG군에 비해 GIG군에서 유의하게 많았고(44.0% vs. 65.4%, $P=0.035$), 저칼슘혈증, 수유 장애는 NG 그룹, GIG 그룹, GDM 그룹의 순서로 증가하는 결과를 보였다(13.3% vs. 26.9% vs. 32%, $P=0.024$; 6.0% vs. 11.5% vs. 20.0%, $P=0.05$).

결론: 후기미숙아에서 내당능 장애를 가지고 있는 산모에서 태어난 신생아들, 특히 고연령 산모에서 호흡기 질환, 황달, 저칼슘혈증, 수유 장애 등 주산기 합병증의 위험이 증가한다. 따라서 이런 고위험군의 신생아는 분만 전후 더욱 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

중심 단어: 후기 미숙아, 임신성 당뇨, 내당능 장애, 예후