

임신 전 여성의 관리

홍 순 철^{1,2*} · 최 준 식³ · 한 정 열³ · Nava-Ocampo Alejandro A^{2,4,5} · Gideon Koren² | ¹고려대학교 의과대학 산부인과 한국 마더리스크 프로그램, ²The Motherisk Program, Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada, ³관동대학교 제일병원 산부인과 한국 마더리스크 프로그램, ⁴Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, ⁵Pharmacological Research & Applied Solutions-PharmaReasons, Toronto, ON, Canada

Essence of preconception counseling and care

Soon-Cheol Hong, MD^{1,2*} · June Seek Choi, MD³ · Jung Yeol Han, MD³ · Nava-Ocampo Alejandro A, MD^{2,4,5} · Gideon Koren, MD²

¹Korean Motherisk Program, Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea, ²The Motherisk Program, Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada, ³Korean Motherisk Program, Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil Hospital & Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea, ⁴Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Medicine, University of Toronto, ⁵Pharmacological Research & Applied Solutions-PharmaReasons, Toronto, ON, Canada

*Corresponding author: Soon-Cheol Hong, E-mail: novak082@naver.com

Received May 19, 2011 · Accepted May 30, 2011

Since the 1980's, prenatal care for pregnant women and their babies has improved maternal and neonatal health. However, despite prenatal care, the rate of some complications, such as major fetal anomalies, preterm labor, and low birth weight have not improved. Only 10.3% of Korean women of childbearing age take folic acid supplementation and approximately 14% still consume alcohol during pregnancy. Because in Korea about 50% of pregnancies are unintended, those women have higher exposure rates to alcohol, drugs, and ionizing radiation. Because most fetal anomalies occur between 5 to 10 gestational weeks, the initial prenatal care provided at 7 to 8 gestational weeks is too late to prevent fetal anomalies. Preconception care may identify and modify adverse health, behavioral, and social outcomes for women and their unborn babies. Recently, a number of preconception interventions have been reported to have evidence-based effectiveness in improving pregnancy outcomes. These include folic acid supplementation, avoiding alcohol intake, smoking cessation, counseling on potentially teratogenic drugs, infection control, immunizations, and control of chronic diseases such as diabetes, hypothyroidism, obesity. For the improvement of maternal and fetal health, guidelines for preconception care must be developed in Korea. All health care providers should understand the clinical importance of evidence-based preconception care.

Keywords: Preconception care; Folic acid; Teratogens; Chronic disease

서론

1980년대부터 최근까지 미국의 임신부와 태아 건강을 위한 보건정책의 핵심은 임신 기간 중의 산전진찰(prena-

tal care)이었다. 적극적인 산전진찰 도입 후 산모와 태아의 건강은 증진되었다. 이러한 적극적인 산전진찰에도 불구하고 태아 사망률, 태아 기형, 조산 문제, 저체중아 문제 등은 감소하지 않고 있다. 신생아의 12%는 조산이고, 8%는 저체

중아이며, 3%는 주요한 기형을 갖고 태어나고 있다. 가임기 여성 중 약 10%가 알코올, 흡연에 노출되어 있고, 임신 가능성이 있는 여성의 69%가 엽산제(folic acid supplements)를 복용하지 않고 있으며, 3%는 기형 유발 가능성이 있는 약을 복용하고 있는 것으로 알려져 있다[1].

한국에서도 임신부의 50%정도는 의도하지 않은 임신으로 알려져 있으며, 임신을 계획하지 않은 여성들은 약물, 방사선, 알코올과 같은 기형유발가능 물질에 더 많이 노출되는 것으로 알려져 있고[2] 국내의 선천성 기형 발생률은, 외국과 비교하여 큰 차이가 없으며, 무뇌아 등의 일부 선천성 기형은 오히려 비교적 높은 발생률을 보인다[3]. 이러한 상황에도 불구하고 임신 전 엽산 복용률은 10.3%에 불과하고, 임신 초기 엽산 복용률 또한 30% 수준에 머무르고 있다[4].

대부분의 태아 기형은 임신 5-10주 사이에 발생하며, 임신을 확인하게 되는 임신 7-8주부터의 산전진찰은 태아 기형, 유산, 등의 임신 예후를 바꾸는데 한계가 있다. 따라서 현재 진행되고 있는 산전진찰뿐 아니라, 계획 임신(pre-conception care)이 추가되어야 한다. 최소 임신 2-3개월 전부터, 임신 가능성이 있는 여성에 대한 의학적, 행동학적 그리고 사회적 위험 요인에 대한 상담 및 적극적 조치가 필요하다.

임신 전 여성의 관리는 산부인과 의사뿐 아니라, 가임기 여성을 진료하는 모든 분야의 의료진과 국가가 관심을 갖고 참여할 때 임신부와 태아 건강의 증진 효과를 기대할 수 있을 것이다. 여기서는 모든 의료진이 적용할 수 있는, 효과가 알려진 임신 전 관리 항목에 대해 서술하고자 한다.

임신 전 여성의 엽산 복용의 중요성과 엽산 권고안

수정 전과 임신초기 엽산 복용은, 태아 신경관결손증(무뇌아, 척추분리증 등) 및 선천성 심장 질환, 구순열 등의 태아 기형을 줄일 수 있다. 무뇌아, 척추 수막류 등의 신경관결손증은 대부분의 임신부가 임신을 확인할 시점인, 수정 후 28일 이내에 발생하게 된다. 1980년대에 수정 전후 복용한

복합비타민이 태아의 신경관결손증을 줄였다는 보고가 발표된 이후[5], 여러 연구에서 임신초기, 엽산이 포함된 복합비타민 또는 음식을 통한 엽산의 섭취가 신경관결손증 위험을 감소시킬 수 있음이 증명되었다[6].

과거 신경관결손증 환아를 임신한 과거력이 있는 여성을 대상으로 엽산의 효율성에 대한 연구에서, 임신 전과 임신 14주까지 매일 엽산 400 μ g을 복용한 여성에서 신경관결손증을 72% 감소시킬 수 있었다는 무작위 대조군 연구가 영국에서 발표되었다[7]. 또한 Czeizel 등[8]은, 수정 전후기에 엽산 800 μ g를 포함한 복합 비타민 복용으로 신경관결손증의 일차 발생률을 감소시켰다고 보고하였다. 1992년 미국 보건 당국(The Public Health Service)은, 임신 예정인 여성은 매일 엽산 400 μ g을 복용할 것을 권장하였으며, 다른 국가들도 이 권고안을 받아들이게 되었다[9]. 엽산은 신경관결손증 외에도 선천성 심장질환, 구순열 등 다른 기형도 감소 효과가 있음이 보고되고 있으며 엽산을 강화한 복합비타민 역시 신경관결손증, 심혈관 기형, 사지 기형, 구순열, 구개열, 비뇨기계 기형 등의 감소 효과가 있음이 보고되었다[10,11]. 대부분 임신부의 낮은 약 순응도를 고려할 때, 신경관결손증 예방을 위하여, 임신 1-3개월 전부터 임신 14주까지 엽산 5 mg 복용이 권장되기도 한다[12,13].

캐나다 산부인과학회와 마더리스크프로그램의 권고안에 따르면, 과거 선천성 기형아를 분만한 여성, 고위험 여성(간질, 당뇨병, 비만), 신경관결손증 가족력, 신경관결손증 고위험 인종 또는 약에 대한 순응도가 낮은 여성은 임신 3개월 전부터 임신 14주까지 엽산 5 mg이 포함된 복합비타민을 복용한 후, 임신 15주부터 분만 후 1달(또는 수유기간)까지 엽산 400 μ g-1 mg이 포함된 복합비타민을 복용할 것을 권장하고 있다[14].

한국마더리스크프로그램에서는 캐나다의 엽산복용 권고안에 따라 건강한 가임기 여성에게는 임신 2-3개월 전부터 임신기간 및 분만 후 1달까지, 엽산이 풍부한 음식과 엽산(400 μ g-1 mg)이 포함된 복합비타민을 권장하고 있다. 고위험 여성에게는 임신 3개월 전부터 임신 14주까지 엽산이 풍부한 음식과 엽산 5 mg이 포함된 복합비타민을 복용할 것을 권장하고 있다[15].

임신 전 여성에서 기형유발 물질의 관리

대부분의 약물은, 임신 초기 우연히 노출되었거나, 만성 질환으로 약을 복용하더라도 주요 태아 기형은 증가하지 않는다[16]. 따라서 임신초기 우연히 약물에 노출된 경우 적절한 상담을 통해 태아 위험성을 평가하는 것은 중요하며, 과도한 불안감에 의한 불필요한 유산은 지양되어야 한다.

임신 중 노출 시 태아기형을 유발시키는 약물은 약 30여 가지가 알려져 있다[17]. 이 중 알코올, 흡연은 한국 여성에게도 중요한 태아기형유발 가능 물질이며, 임신을 계획 중인 여성에서 금연, 금주의 필요성을 이해시키는 것은 중요하다. 또한, 임신 전 조치로 기형 예방 효과가 기대되는 약물로는, 아큐탄(Accutane), 항경련제, 항응고제, misoprostol, methotrexate, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors 등이 있다. 임신 가능성이 있는 여성에게, 이러한 알코올, 흡연, 태아기형유발 가능 약물에 대한 상담과 관리가 중요하다.

1. 알코올

임신 기간 중 알코올 노출에 안전한 시기는 없으며 적은 용량의 알코올도 태아에게 안전하지 않다[18]. 임신 초기일수록 태아에 영향을 미칠 가능성은 커지며, 주로 임신 사실을 모르고 임신 진단 전에 알코올에 노출되는 경우가 임상적으로 흔하다. 전체 임신의 약 10%는 임신 중 알코올에 노출되는 것으로 생각되고 있다. 전통적으로 태아알코올증후군은 자궁 내 성장장애, 특징적인 얼굴형태, 정신지체를 포함한 태아 신경발달 장애를 갖고 있는 환아를 말하며[19], 알코올을 꾸준히 일정량 이상 복용하는 여성의 4-5%에서 발생하는 것으로 알려져 있다[20]. 태아알코올증후군보다 더 흔하게 나타나는 증상으로서, 주의력결핍-과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder), 언어발달장애, 충동조절장애 등의 정도의 인지장애를 동반한 신경행동학적 이상증상을 보이는 태아알코올스펙트럼장애(fetal alcohol spectrum disorder)가 약 30-40%에서 발생하는 것으로 알려져 있다[21,22]. 또한, 알코올 관련 태아기형의 빈도는 확실하지 않지만, 심장, 골격계, 신장, 안구, 청각 등의

기형과 연관 있는 것으로 알려져 있다[21]. 태아알코올증후군 및 기타 알코올 관련 선천성 기형은 임신 전에 알코올 섭취를 금함으로써 예방 가능하다[23].

2. 흡연

한국의 성인 여성 흡연율은 8-10% 정도로 추산된다. 흡연을 통해 태아는 일산화 탄소(carbon monoxide), 니코틴(nicotine) 외에도 시아나이드(cyanide), 벤조피렌 등 4,000가지 이상의 화학물에 노출되는 것으로 알려져 있다. 임신 중 흡연은 저체중아, 조산, 자연유산, 주산기 사망률, 자궁외 임신, 영아돌연사증후군과 연관 있는 것으로 알려져 있다[24]. 일반적으로 태아 적혈구의 높은 일산화탄소 결합력으로 인해, 태아는 모체보다 높은 일산화탄소-적혈구 농도를 보이며 세포로의 산소 운반을 감소시키며 태아 세포 및 신경 발달에도 영향을 미치는 것이 알려져 있다[25]. 흡연으로 인한 임신 중 합병증은 금연으로 예방이 가능하다. 임신 중 금연 성공률은 20% 정도에 머무르고 있으므로, 임신 전에 금연이 권장된다[24,26].

3. 아큐탄

아큐탄은 isotretinoin 제제로 심한 여드름 치료에 사용되고 있다. 임신 중 아큐탄을 복용한 경우, 약 25-38%의 태아 기형이 보고되고 있고, 이 중 대부분은 신경계 기형이며, 그 외 소이증, 소하악증, 구개열, 심혈관계 기형과 자연유산 증가 등이 보고되고 있다[27]. 아큐탄의 반감기는 12시간 정도이며, 대사물의 경우 약 10일 후에는 대부분 체내에서 사라지게 된다. 따라서 임신을 시도하기 최소 1달 전에는 아큐탄 사용을 중지하여야 하고, 아큐탄 복용 전후 1달은 2가지 이상의 피임방법을 사용하여야 하며 이중 한 가지 피임법은 피임약 복용이 반드시 포함되어야 한다. 아큐탄을 사용하는 모든 여성에게 아큐탄의 기형유발 가능성에 대한 설명을 듣고 동의서를 작성한 후 처방하여야 하고, 아큐탄 복용 전에 2번의 임신 테스트가 음성이 나온 후에 복용을 권고하며, 2번째 임신 테스트는 생리시작 후 첫 5일 안에 시행하여야 한다[28,29]. 한국에도 약 13가지의 isotretinoin 제품이 유통되고 있다.

4. 항경련제

간질(epilepsy)을 앓고 있는 여성은, 일반 여성보다 2-3배 불량한 임신 예후를 보인다. 또한 흔히 사용되고 있는 항경련제(anticonvulsants)는 태아 기형유발 가능물질로 분류된다. 간질, 항경련제의 기형유발 가능성, 간질 여성의 유전적 경향과 경련성 질환의 심각성 정도는 불량한 임신예후에 영향을 미친다. 항경련제와 엽산/비타민 K와의 상호작용은 신경관결손증의 증가와 신생아 조기 출혈의 원인이 된다.

항경련제로 인한 태아기형은, 높은 혈중 농도와 두 가지 이상의 복합 처방에서 주로 관찰된다[30]. 임상적으로 흔히 사용되는 phenytoin, carbamazepine, valproate의 생식 발생 독성을 보면, phenytoin은 5-10%에서 전형적인 태아 하이단토인 증후군(fetal hydantoin syndrome)과 지능저하 가능성이 증가하고, carbamazepine은 1% 정도의 신경관결손증을 유발하며, valproic acid는 2% 이상의 신경관결손증과 주요 기형 및 지능저하를 초래할 수 있다. 또한 일부 연구에서 carbamazepine 단독 제제는 태아의 지능저하를 유발하지 않았던 것으로 보고하고 있다[31,32].

간질 여성의 상담 시, 환자는 약을 복용하지 않아서 발생할 수 있는 경련성 질환의 위험성과 항경련제의 기형유발 가능성에 대해 교육이 우선되어야 한다. 항경련제 조절은 임신 6개월 전에 조절되어야 하며, 기능하면 간질 종류에 따른 단일 제제의 최소용량으로 항경련제를 조절하여야 한다. 엽산 감소로 인한 태아기형을 예방하기 위해, 임신 3개월 전부터 임신 1삼분기까지 하루 엽산 5 mg을 처방한다. 또한 분만 4주 전부터는 임신부에게 비타민 K를 투여하고, 분만 직후 신생아에게는 비타민 K 투여가 권장된다. 적절한 임신 전, 임신 중 관리로 전체 임신의 95%는 좋은 임신 예후를 보인다[33,34].

5. 와파린

임신 1삼분기에 와파린(warfarin, coumarins) 노출 시, 태아와파린증후군이 발생할 수 있다. 태아와파린증후군은 코 형성저하증, 점각 골단(stippled epiphyses) 등의 골격계 이상과 중추신경계이상, 안구 이상, 청각 장애, 자궁 내 성장지연, 선천성 심장 기형 등이다[35]. 임신 2, 3삼분기에

노출 시에는 중추신경계 이상이 증가한다. 이는 아마도 신경조직 내 미세 출혈에 의한 것으로 생각되고 있다[36]. 와파린의 태아기형 유발 가능성으로 인해, 일부 의사는 임신 전 기간에 걸쳐 금할 것을 고려하기도 하지만[37], 하루 5 mg 미만의 저용량에서는 태아 합병증의 가능성이 적다는 보고도 있어 임신 1삼분기에 와파린 사용을 피했다면, 임신 2-3분기 와파린 사용은 어린이의 골격계 발달 장애 가능성이 적다는 보고도 있다[38,39]. 이 경우에도, 분만 전 2-4주 전에는 주산기 출혈 감소를 위해 헤파린으로 바꿀 것이 요구되며[39], 분만 12시간 전에는 헤파린 또한 중지하여야 한다. 실제 인공관막을 치료하는 임상에서는 임신 전부터 임신 전기간에 걸쳐 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 사용하거나, 임신 1삼분기까지 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 사용하다가 임신 2삼분기에 와파린으로 바꾸며 임신 38주경부터는 다시 헤파린 또는 저분자량 헤파린으로 바꾸는 2가지 방법을 고려할 수 있을 것이다[40].

6. 미소프로스톨

미소프로스톨(misoprostol, Cytotec)은 합성 프로스타글란딘 E1제제로서 소염진통제 사용으로 인한 위장관 손상의 예방과 위궤양/십이지장궤양 치료제로 사용된다. 미소프로스톨은 자궁수축 유발과 태아 생존을 위협할 수 있어, 임신 초기의 사용이 권장되지 않는다[41,42]. 또한 임신 초기 미소프로스톨의 사용은 Moebius 증후군-6번, 7번 뇌신경 마비(palsies of the 6th, 7th cranial nerve)-과 상지 말단 기형의 위험성을 증가시키며[43,44] 미소프로스톨 사용은 유산과 자궁 내 태아 사망률과도 연관성이 알려지고 있다[45]. 가임기 여성에게는 위장관 보호제 또는 위궤양치료제로서 미소프로스톨의 사용을 피해야겠고, 유산제로서의 미소프로스톨 사용도 자제하여야 하겠다.

7. 그 외 임신 전 피해야 할 약물

위에서 언급한 약제 외에도, 고혈압 치료제로 자주 사용되는 ACE inhibitors, angiotensin-II receptor blockers 계통의 약물과 류마티스염 치료제로 사용되는 methotrexate 등도 임신 전에 안전한 약제로 처방을 바꾸어야 한다.

임신 전 여성의 예방접종과 감염관리

임신 중 감염 시 태아에게 기형을 유발할 수 있는 질환으로는 풍진(rubella infection), 수두(varicella infection), 톡소플라즈마(toxoplasmosis) 등이 있으며, 그 외 수직감염이 문제가 되는 질환으로 B형 간염, HIV감염을 꼽을 수 있다. 이들 중 백신을 통해 예방이 가능한 질환은 풍진, 수두, B형 간염이 해당된다[46].

1. 풍진

계획임신에서 풍진 검사의 목적은, 풍진에 감염될 위험성이 있는 여성을 확인하고 예방접종을 시행함으로써 임신 시 풍진 감염과 선천성풍진증후군을 예방하는 것에 있다. 임신 중 풍진의 태아 감염률과 기형발생률에 대한 연구에서 임신 12주 이내에 발진을 동반한 모체 감염이 되었을 때 80% 이상에서, 임신 13-14주에는 54%에서, 임신 2삼분기 말에는 25%에서 태아감염이 확인된 반면, 16주 이후 감염된 63명에서는 태아기형이 발생하지 않았다[47]. 최근 국내 가임기 여성들을 대상으로 한 풍진 항체 조사결과를 보면, 약 19.5-27%의 여성이 풍진에 대한 면역력이 없는 것으로 보고되고 있다[48]. 이는 미국 9.4%, 영국 2.5%, 오스트리아 7% 등에 비하여 월등히 높은 비율이다[49-51].

임신 중 풍진감염 시, 모체-태아간 수직감염을 예방하거나 줄일 수 있는 방법은 없다[52]. 따라서 가임기 여성을 대상으로 rubella IgG 항체검사를 통해 풍진면역력을 확인하고, 풍진 항체가 없는 여성을 확인하여 백신을 접종을 하는 것은 중요하다. 풍진백신은 생백신이므로 최소한 임신 1달 전에 투여한다. 만약 백신 투여 후 임신이 확인되었다고 하더라도 이로 인해 태아기형 발생이 보고된 바 없다[46]. 따라서, 임신 중에 풍진예방백신을 맞았던 경우라도 임신중절이 정당화되지 않는다.

2. 수두

임신부가 임신 초기에 수두(chickenpox, varicella) 감염 시 태아 기형 확률은 0.4-2%로 높지 않지만, 선천성수두증후군(congenital varicella syndrome)이라는 심각한 태아

질환을 초래할 수 있다[53]. 임신 주수에 따른 태아기형 발생률을 보면, 임신 12주까지는 0.55%(4/725명), 12주-28주까지는 1.4%(9/642명)의 선천성수두증후군 발생률을 보였고, 임신 28주 이후에는 태아기형이 발생되지 않았다[54]. 수두백신은 생백신이므로, 투여 후 최소 임신 1달은 임신을 피한다. 하지만, 임신 시 백신 투여가 확인되었다라든가 이로 인해 태아기형 발생이 보고된 바는 없다[46]. 따라서, 임신 중에 수두백신에 노출된 경우라도 임신중절이 정당화되지 않는다.

가임기 여성의 내과적 질환

가임기 여성에 대한 조치로 인해, 태아와 임신 예후에 효과가 입증되어 있는 질환으로는 갑상선기능저하증, 당뇨병, 비만 등이 있다.

1. 갑상선기능저하증

진성 갑상선기능저하증(overt hypothyroidism)은 높은 혈청 내 TSH 수치와 낮은 thyroxine 수치를 보이는 경우를 의미하고, 무증상 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism)은 높은 TSH수치와 정상 혈청 thyroxine 수치를 나타내는 경우를 의미한다. 갑상선기능저하증은 가임기 여성의 2.5%에서, 무증상 갑상선기능저하증은 가임기 여성의 5% 정도에서 발견된다[55].

진성 갑상선기능저하증에서는 임신중독증, 태반박리증, 심장 기능 장애, 저체중아, 사산 등이 증가하며[56], 임신 전에 이를 교정하여 합병증을 예방할 수 있다[57]. 요오드 섭취량이 적을 때, 임신부와 태아의 갑상선기능저하증을 나타낼 수 있고, 이는 태아의 정신지체(mental retardation)로 나타날 수 있다[58]. 임신 12주에 측정된 free T4 수치가 10 퍼센타일 미만(<10.4 pmol/L)일 때 낮은 점수의 정신 운동 발달 지수(lower scales on the Bayley Psychomotor Developmental Index scale)를 보였고[59] 임신 2삼분기 TSH 수치가 98 퍼센타일(TSH > 5 mU/L) 이상인 치료받지 않은 임신부 48명의 아이들과 갑상선기능이 정상이었던 임신부 124명의 아이들의 IQ를 비교한 결과, 갑상선기능저하

중 임신부의 아이들이 평균 7점 낮은 IQ를 보였다[60]. 현재까지는 임신 중 갑상선기능저하증 진단을 위한 선별검사에 대해 일반적인 공감대가 형성되어 있지는 않지만, 일부 그룹들은 임신 전 또는 임신이 확인되자마자 TSH를 체크하도록 권하고 있다[61]. 임신 전 갑상선기능저하증이 진단된 여성은, 태아의 적절한 신경계 발달을 위하여 levothyroxine 용량을 조절하여야 한다[62].

2. 당뇨병

당뇨병으로 인한 임신 합병증은, 전자간증, 조산, 거대아, 사산, 태아 기형, 주산기 사망률 증가 등이 있다[63]. 이러한 합병증은, 혈당 수치가 정상범위에서 임신이 이루어지면 예방할 수 있다. 당뇨병 여성의 경우, 계획 임신이 계획되지 않은 임신에 비해 태아기형률, 주산기 사망율이 유의하게 적었음이 보고되었다[64]. 과거 4-8주간의 혈당 평균치를 반영하는 hemoglobin A1c 검사가 초기 대사 조절을 평가하는데 유용하며, 임신 전에 7% 미만으로 유지가 권장되며, 임신 전 3개월 전부터 임신 1삼분기까지 엽산 5 mg 복용이 권장된다[65,66].

3. 비만

비만의 정의와 분류를 위해서 흔히 체질량지수(body mass index)가 사용된다. 체질량지수에 따른 분류를 보면 18.5-24.9 kg/m²를 정상, 25-29.9 kg/m²를 과체중, 30 kg/m² 이상을 비만으로 정의한다[67]. 모체 비만과 관련된 주산기 합병증은 신경관결손증, 심장기형, 조산, 당뇨병, 임신성 당뇨병, 제왕절개 증가, 고혈압성 질환과 이로 인한 태아 성장장애, 사산 등이 있다[68,69]. 임신 전 체중 감소와 엽산 공급은 이러한 위험성을 감소시킬 수 있다[70].

필요한 유산을 피할 수 있으며, 태아와 여성의 건강을 증진시킬 수 있다. 앞에서 언급한 효과가 입증된 임신 전 조치 항목을 정리하면 다음과 같다. 1) 임신 전 2-3개월 전부터 엽산 처방이 신경관결손증을 포함한 태아기형을 감소시킨다. 태아기형의 고위험 여성은 하루 5 mg의 엽산 복용이 권장되며, 위험요인이 없는 여성은 엽산 400 µg 또는 1 mg 복용이 권장된다. 2) 임신을 계획중인 여성은 일체의 술을 끊음으로써, 태아알코올증후군 및 태아알코올스펙트럼장애를 예방한다. 3) 흡연중인 여성은 금연을 통해, 흡연과 관련한 조산, 저체중아 등의 임신 합병증을 예방한다. 4) 간질 여성은, 임신 전에 태아 기형 유발 가능성이 낮은 단일 약제로 조절하고, 임신 3개월 전부터 엽산 5 mg를 처방한다. 5) 임신 전에 와파린 사용자는 헤파린으로 바꾸어 처방함으로써, 태아와파린증후군을 예방한다. 6) 여드름 치료제인 아쿠탄은 최소 임신 1달 전에는 중지함으로써, 태아기형을 예방한다. 7) 태아기형 유발 가능성 약제로 알려진 ACE inhibitors (고혈압 치료제), misoprostol (위궤양, 십이지장 궤양 치료제), methotrexate (류마티스염 치료제) 등의 사용을 임신 전부터 피하고, 임신 중에 사용 가능한 약제로 교환한다. 8) 임신 전에 풍진, 수두 항체 검사와 B형 간염 항원, 항체 검사를 시행하여, 면역력이 없으면 백신을 투여한다. 생백신인 MMR (measles, mump, rubella), varicella 백신은 접종 후 최소 1달간 임신을 피한다. 9) 당뇨병 여성은 임신 전에 HbA1c <7%로 조절하고, 인슐린 사용이 권장되며 엽산 5 mg 복용이 권장된다. 10) 갑상선기능저하증을 임신 전에 진단, 교정함으로써, 태아의 정상적인 신경계 발달을 도울 수 있다. 11) 비만 여성은 임신 전에 체중을 교정하고 엽산을 섭취함으로써, 비만 시 증가하는 신경관결손증, 조산, 당뇨병, 제왕절개 증가, 고혈압, 혈전증을 감소시킨다.

결 론

임신 전 여성의 관리는 임신부와 태아의 기형예방 및 건강증진에 가장 중요하고 실질적인 조치에 해당된다. 이를 위해서는 산부인과 의사뿐 아니라 모든 분야의 의료진 및 국가가 관심을 가지고 접근할 때, 태아기형을 줄일 수 있고, 불

Acknowledgement

This study was supported by a grant (A090858) of Health Care Research and Development Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea and supported by grant (K1031741) from Korea University College of Medicine, Seoul, South Korea.

핵심용어: 계획임신; 엽산; 태아기형유발물질; 만성 질환

REFERENCES

1. Preconception health and care [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2006 [cited 2011 Jul 12]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/preconception/documents/At-a-glance-4-11-06.pdf>.
2. Han JY, Nava-Ocampo AA, Koren G. Unintended pregnancies and exposure to potential human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:245-248.
3. Yang JH, Kim YJ, Chung JH, Kim MY, Ryu HM, Ahn HK, Han JY, Yang SH, Kim A, Kim HS, Lee PJ, Kim SS, Kim YJ, Koh KS, Shin JC, Cho YK, Yoon BH. A multi-center study for birth defect monitoring systems in Korea. *J Korean Med Sci* 2004;19: 509-513.
4. Kim MH, Han JY, Cho YJ, Ahn HK, Kim JO, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Nava-Ocampo AA. Factors associated with a positive intake of folic acid in the periconceptional period among Korean women. *Public Health Nutr* 2009;12:468-471.
5. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-340.
6. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995;6:219-226.
7. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-137.
8. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-1835.
9. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-14):1-7.
10. Van Rooij IA, Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004;39:689-694.
11. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:680-689.
12. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-2073.
13. Koren G, Goh YI, Klieger C. Folic acid: the right dose. *Can Fam Physician* 2008;54:1545-1547.
14. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Désilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Mother-risk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29:1003-1026.
15. Han JY, Cho YK, Hong DS, Chun JM, Lim OR, Choi JS, Lee HC, Hong SC, Ahn HK, Han YS. *Maternal-fetal toxicology*. Seoul: Kunja Press; 2009. 806 p.
16. Choi JS, Han JY, Ahn HK, Lee SW, Kim MH, Chung JH, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Choi KH, Han HW, Kim SH, Lee MB, Han YJ, Choi NM, Cho YK, Young LS, Hong DS, Lim OR, Hong SC. Pregnancy outcomes after peri-conceptional medication exposure: 10 years experience: Study for Application of Reproductive Toxicity Information. *Korean J Perinatol* 2010;21:48-58.
17. Yaffe SJ, Briggs GG. Is this drug going to harm my baby? *Contemp Ob Gyn* 2003;48:57.
18. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007;114:243-252.
19. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302:999-1001.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use among women of childbearing age—United States, 1991-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:273-276.
21. Koren G, Nulman I. *The Motherisk guide to diagnosing fetal alcohol spectrum disorder*. Toronto: The Hospital for Sick Children; 2002.
22. Koren G, Nulman I, Chudley AE, Looke C. Fetal alcohol spectrum disorder. *CMAJ* 2003;169:1181-1185.
23. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:557-568.
24. Rogers JM. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84:1-15.
25. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG* 2000;107:833-838.
26. ACOG Committee on Health Care for Underdeserved Women; ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Number 316, October 2005. Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:883-888.
27. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26: 599-606.
28. Perlman SE, Leach EE, Dominguez L, Ruszkowski AM, Rudy SJ. "Be smart, be safe, be sure". The revised Pregnancy Pre-

- vention Program for women on isotretinoin. *J Reprod Med* 2001;46(2 Suppl):179-185.
29. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, Staroselsky A, Avner M, Asrar F, Berkovitch M, Straface G, Koren G, De Santis M. Fetal exposure to isotretinoin-an international problem. *Reprod Toxicol* 2008;25:124-128.
30. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T, Fukushima Y, Kumashiro H, Ono T, Takahashi T, Aoki Y, Kazamatsuri H, Inami M, Komai S, Seino M, Miyakoshi M, Tanimura T, Hazama H, Kawahara R, Otsuki S, Hosokawa K, Inanaga K, Nakazawa Y, Yamamoto K. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21:663-680.
31. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Motherisk update: major malformation with valproic acid. *Can Fam Physician* 2006;52:441-447.
32. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, Nylund T, Bardy A, Kaaja E, Granström ML. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
33. Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs* 2007;67:2727-2746.
34. Koren G. Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide. 3rd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001.
35. Pauli RM, Haun J. Intrauterine effects of coumarin derivatives. *Dev Brain Dysfunct* 1993;6:229-247.
36. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-140.
37. Berkowitz RL, Coustan DR, Mochizuki TK. Handbook for prescribing medications during pregnancy. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1986.
38. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, Gallo C. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35-40.
39. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van Der Veer E, Touwen BC, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001;107:123-129.
40. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1633-1652.
41. Lewis JH. Summary of the 29th meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee, Food and Drug Administration-June 10, 1985. *Am J Gastroenterol* 1985;80:743-745.
42. Bond GR, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:561-562.
43. Da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2006;22:666-671.
44. Miller G. Neurological disorders. The mystery of the missing smile. *Science* 2007;316:826-827.
45. Schuller L, Pastuszek AL, Sanseverino MT, Orioli IM, Brunoni D, Koren G. Pregnancy outcome after abortion attempt with misoprostol. *Teratology* 1997;55:36.
46. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-64.
47. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781-784.
48. Cho HJ, Jung H, Lee CG. A study on seroprevalence of rubella specific antibody in Korean college women. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;48:732-740.
49. Haas DM, Flowers CA, Congdon CL. Rubella, rubeola, and mumps in pregnant women: susceptibilities and strategies for testing and vaccinating. *Obstet Gynecol* 2005;106:295-300.
50. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008.
51. Sathanandan D, Gupta L, Liu B, Rutherford A, Lane J. Factors associated with low immunity to rubella infection on antenatal screening. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:435-438.
52. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1996; 45:1-36.
53. Auriti C, Piersigilli F, De Gasperis MR, Seganti G. Congenital varicella syndrome: still a problem? *Fetal Diagn Ther* 2009;25: 224-229.
54. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006;21:410-420.
55. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
56. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-68.
57. Matalon S, Sherner E, Levy A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006;51:59-63.
58. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4:107-128.
59. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de

- Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-155.
60. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
 61. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999;341:601-602.
 62. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-469.
 63. Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 1993;10:330-333.
 64. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN, Lu MC, James A, Shellhaas CS, Hallstrom LH, Solomon BD, Feero WG, Menard MK, Prasad MR. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6 Suppl 2):S310-S327.
 65. Mahmud M, Mazza D. Preconception care of women with diabetes: a review of current guideline recommendations. *BMC Womens Health* 2010;10:5.
 66. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med* 2005;22:1774-1777.
 67. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:S1S-209S.
 68. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175-1182.
 69. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111(5 Part 2):1152-1158.
 70. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, Lohr KN. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:933-949.



Peer Reviewers' Commentary

임신 중 사용되는 약물의 복용은 때로는 태아에 해를 미칠 수 있다고 알려져 왔으며 이러한 일반적인 생각은 변화하지 않고 있다. 실제 임신 중의 약물투여가 그 임신부 또는 태아에 어떠한 영향을 미치는지를 결정하는 것은 매우 힘든 일이다. 임신부들인 여러 가지 이유로 약물들을 복용하게 되며 이로 인하여 고민하다 유산이라는 극단적인 방법을 선택하는 경우가 있다. 따라서 의료진은 각종 약물과 그 작용 기전에 대한 풍부한 지식을 갖고 있어야 하며 이를 통하여 뜻하지 않게 약물을 복용하게 되어 걱정하고 있는 임신부에게 적절한 조언을 할 수 있어야 하며 임신 전 약물 조절에 의하여 안전한 태아 성장을 확보하여야 하는 책임이 있다. 본 논문은 이러한 관점에서 그 의미와 중요성을 갖는다 하겠다. 임신 전 관심을 가져야 하는 여러 가지 약물에 대하여 자세한 설명과 더불어 일반적 원칙까지 풍부한 고찰과 권고 사항을 기술하고 있어 많은 의료진들이 이에 근거하여 보다 효과적 임상 진료에 임할 수 있는 데 큰 기여를 할 것으로 기대한다.

[정리:편집위원회]