



The Effects of Incomplete Antenatal Corticosteroid Therapy Prior to Delivery on Clinical Outcomes of Preterm Infants

Sang Kyu Park, MD,
Do-Hyun Kim, MD, PhD,
Hee Sup Kim, MD, PhD

Department of Pediatrics, Dongguk
University Ilsan Hospital, Goyang,
Korea

Received: 15 February 2018

Revised: 7 April 2018

Accepted: 8 May 2018

Correspondence to

Do-Hyun Kim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Dongguk
University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-
ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326,
Korea

Tel: +82-31-961-7184

Fax: +82-31-961-7182

E-mail: dayeong1@hanmail.net

Copyright© 2018 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/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Objective: To investigate the effect of incomplete antenatal corticosteroid therapy (ACST) prior to delivery on clinical outcomes of preterm infants.

Methods: Preterm infants born between 24 0/7 and 33 6/7 weeks of gestation from 2010 through 2016 were included and divided into the three groups according to the ACST; the no ACST group, the incomplete ACST group (inadequate dose of antenatal corticosteroid in pregnancy), and the complete ACST group (recommended dose of antenatal corticosteroid in pregnancy). The effect of risk factors including ACST on clinical outcomes of preterm infants was further explored using logistic regression analysis.

Results: Among 198 infants who fulfilled the study criteria, 32 (16.2%) were classified as the no ACST group, 71 (35.9%) as the incomplete ACST group, and 95 (48.0%) as the complete ACST group. The incidence of low Apgar score at 5-minutes (≤ 4) was significantly higher in the no ACST group than in the complete ACST group (adjusted odds ratio [OR] 4.49; 95% confidence interval [CI] 1.41-14.32; $P=0.011$). The incidence of necrotizing enterocolitis (NEC, stage $\geq 2a$) was not different between the no ACST group and the incomplete/the complete group, but significantly higher in the incomplete ACST group than in the complete ACST group (adjusted OR 10.49; 95% CI 1.13-97.28; $P=0.039$).

Conclusion: Incomplete ACST within 24 hours prior to delivery appears to significantly increase NEC (stage $\geq 2a$) in preterm infants born between 24 0/7 and 33 6/7 weeks gestation.

Key Words: Corticosteroid, Preterm infant, Necrotizing enterocolitis

서론

신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 미숙아 사망의 주된 원인 중 하나로, 폐 표면 활성제와 인공환기요법의 발전으로 RDS로 인한 사망률은 줄어들고 있으나 여전히 신생아 집중 치료의 주된 영역이다.^{1,2} 1969년 Liggins³의 연구에서 산전 스테로이드(antenatal corticosteroid)를 투여한 양으로부터 출생한 미숙한 양의 RDS 빈도가 감소하였다. 이후 산전 스테로이드가 태아에 미치는 영향에 대한 다양한 연구가 진행되었다. 산전 스테로이드를 투여한 산모에서 출생한 미숙아는 RDS의 감소 외에도, 조직학적 용모양 막염(histologic chorioamnionitis, HCAM)이 있는 산모에서 출생한 경우 사망률이 감소하였다.⁴ 한편, 신생아 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH)과 뇌실 주변 백질연화증(periventricular leukomalacia)의 발생 빈도가 감소하고 미숙아 망막병증(retinopathy of prematurity, ROP)의 중증도도 감소하였다.^{4,5} 또한 추가적인 연구들에 의해 산전 스테로이드의 RDS에 대한 효과는 치료 후 24시간에서 7일 내에 분만이 이루어졌을 경우 효과가 최대로 나타난다고 밝혀졌다.^{6,7} 이에 따라 American College of Obstetrics & Gynecologists (ACOG)는 2017년에 재태 연령이 24주 0일부터 33주 6일이면서 7일 이내에 분만의 위험이 있는 산모를 대상으로 산전 스테로이드 투여를 권장하는 권고안을 발표하였다.⁸ 현재 사용되는 산전 스테로이드의 투여 방법은 베타메타손(betamethasone) 12 mg을 24시간 간격으

로 2회 근주하는 방법 또는 덱사메타손(dexamethasone) 6 mg 을 12시간 간격으로 4회 근주하는 방법이다.^{7,9}

ACOG 가이드라인에 따라 분만 전 7일 이내에 48시간 동안 권장 용량의 산전 스테로이드를 투여한 경우에 분만이 산전 스테로이드 투여 후 24시간 이내에 이루어져 권장 용량을 모두 투여하지 못하였을 때보다 28주 이하의 미숙아에서 사망률과 BPD, 3기 이상의 IVH의 빈도가 감소하며, 재태 연령이 28주를 초과하는 미숙아에서는 3기 이상의 IVH의 빈도가 감소하였다.¹⁰ 또 다른 연구에서는 재태 연령 29주 미만의 미숙아에서 분만 24시간 이전에 48시간에 걸쳐 산전 스테로이드의 권장 용량을 모두 투여한 군에서는 분만 전 24시간 내에 불완전하게 투여된 군과 비교하여 사망률, 3기 이상의 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC) 및 3기 이상의 IVH의 빈도가 감소하였다.¹¹

전 세계적으로 7일 이내에 분만의 위험이 있는 재태 연령 24주 이상 34주 미만의 모든 산모에게 산전 스테로이드를 투여를 권장하고 있음에도 불구하고, 분만 전 24시간내 불완전하게 투여된 산전 스테로이드가 미숙아에게 미치는 영향에 관한 연구는 국내를 물론이고 국외에서도 매우 부족하다. 이에 본 연구에서는 재태 연령 24주 이상 및 34주 미만의 미숙아에서 산전 스테로이드가 투여되지 않은 경우, 분만 전 24시간 이내에 산전 스테로이드가 투여되어 권장 용량을 충족하지 못한 경우, 분만 전 24시간 이후 및 7일 이내에 48시간에 걸쳐 권장 용량의 산전 스테로이드를 완전하게 투여한 경우로 나누어 각 군에서의 사망률과 이환율의 차이를 비교 분석하여 분만 전 24시간 이내에 산전 스테로이드가 투여된 불완전 산전 스테로이드 투여가 미숙아의 임상 경과에 미치는 영향을 살펴 보고자 하였다.

대상 및 방법

2010년 1월부터 2016년 12월까지 7년간 동국대학교 일산병원에서 재태 연령 24주 0일부터 33주 6일 이하로 태어나 신생아집중치료실에 입원하여 치료받았던 미숙아 437명을 대상으로 의무기록 검토를 통한 후향적 연구를 진행하였다. 그중 다태아로 출생한 181명과 권장 용량의 스테로이드를 분만 전 2회 이상 반복하여 투여하였거나 분만 전 7일 이전에 투여한 58명은 본 연구에서 제외하였다(Fig. 1).

최종적으로 연구에 포함된 환아는 총 198명으로 산전 스테로이드를 투여하지 않은 군(비투여군)과 투여한 군(투여군)으로 분류하였고, 투여군은 산전 스테로이드 투여 후 24시간 이내에 분만이 이루어져 권장 용량의 산전 스테로이드가 모두 투여되지 못한 군(불완전투여군), 분만 전 7일 이내에 48시간 동안 권장 용량의 산전 스테로이드가 모두 투여된 군(투약완료군)으로 분류하여 최종적으로 세 군으로 분류한 후, 각 군 간의 임상적 특징을 비교 분석하였다. 본 연구에서 비교 분석한 임상적 특징은 성별, 분만 방식, 재태 연령, 출생 체중, 출생시 머리둘레, 1분과 5분 아프가 점수, 임신성 당뇨, 전자간증, 18시간 이상의 조기 양막파열, HCAM 등이었다.

또한 산전 스테로이드 투여의 효과가 세 군에 미치는 영향을 알아보기 위해 세 군 간의 임상 경과를 비교 분석하였다. 본 연구에서 비교 분석한 임상 경과에는 사망 여부, 4점 이하의 5분 아프가 점수, 출생 후 7일 이내에 혈액배양검사서 균이 동정된 조기 패혈증, 중증도 이상의 BPD, Papile 등의 분류방법에 따른 3기 이상의 IVH, 3기 이상의 ROP, modified bell 분류에 따른 2a기 이상의 NEC, 심장초음파를 통하여 증명된 동맥관 개존증

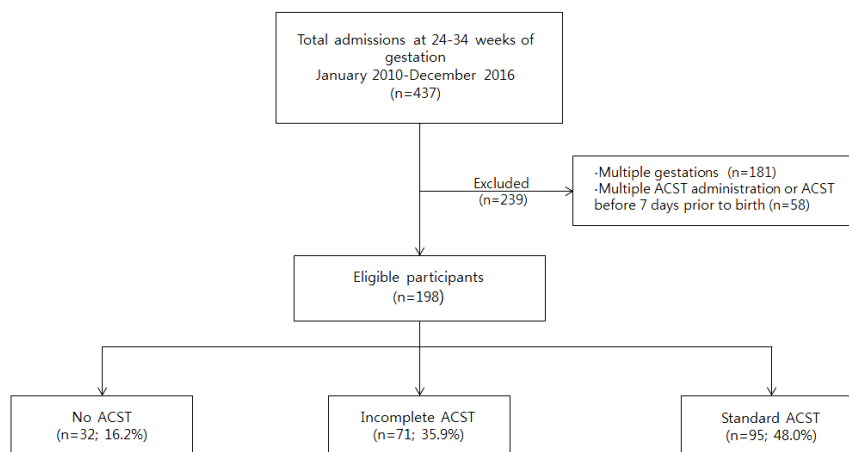


Fig. 1. Flow diagram showing the study design of 198 preterm infants included in this study. ACST, antenatal corticosteroid therapy.

(patent ductus arteriosus, PDA), RDS 등이었다.

통계분석은 SPSS version 20 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 세 군의 연속변수는 평균값±표준편차로 표시하였고, 비연속변수는 중간값과 사분위수 범위로 표시하였다. 각 군 간의 임상적 특징과 임상 경과를 비교하기 위하여 모수적 검정은 student *t*-test와 chi-square test를, 비모수적 검정은 Fisher's exact test를 사용하였다. 각 군 간에 임상 경과를 단변량으로 비교 분석한 후, 산전 스테로이드 투여 시기가 독립적으로 여러 임상 경과에 어떠한 영향을 주는 지 규명하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하여, adjusted odds ratio (OR) 및 95% confidence interval (CI)을 계산하였다. 모든 통계분석에서 *P*값이 0.05미만 일 때 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결과

본 연구에서 전체 대상 환자 198명 중 비투여군은 32명(16.2%), 투여군은 166명(83.8%)으로, 투여군 중 불완전투여군은 71명(35.9%), 투약완료군은 95명(48.0%)이었다(Fig. 1). 투여군 166명 중 산전 스테로이드로 베타메타손이 투여된 산모는 159명(95.8%), 덱사메타손이 투여된 산모는 7명(4.2%)이었다. 재태 연령에 따른 세 군의 분포는 Fig. 2와 같았다.

본 연구에 포함된 각 군 간의 임상적 특징을 비교하였을 때,

18시간 이상의 조기양막파열의 빈도는 투약완료군에서 비투여군 및 불완전투여군에 비하여 유의하게 높았다(41% vs. 16% 및 41% vs. 17%) ($P<0.05$). 분만 방식, 재태 연령, 출생 체중, 출생 시 머리둘레, 임신성 당뇨, 전자간증, HCAM은 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

각 군 간의 사망률과 출생 후 임상 경과를 비교하였을 때, 투여군, 투약완료군, 불완전투여군 모두 비투여군에 비하여 4점 이하의 5분 아프가 점수의 빈도가 통계적으로 유의하게 낮았다(각각 16%, 16%, 15% vs. 34%) ($P<0.05$). 2a기 이상 NEC의 빈도는 불완전투여군에서 투약완료군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다(8% vs. 1%) ($P<0.05$). 한편 비투여군에서 투여군에 비하여 NEC의 빈도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(6% vs. 1%) ($P>0.05$). 중증도 이상의 BPD는 투여군, 투약완료군, 불완전투여군 모두 비투여군에 비하여 빈도가 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(각각 11%, 11%, 13% vs. 22%) ($P<0.05$). 각 군 간의 사망률은 서로 유의한 차이를 보이지 않았고, 3기 이상의 IVH, 3기 이상의 ROP, PDA, sepsis 및 RDS도 각 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

다음으로 산전 스테로이드 투여 시기가 여러 임상 경과에 독립적으로 어떠한 영향을 주는 지 규명하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 산전 스테로이드 투여 외에 임상 경과에 영향을 주는 위험인자로 재태 연령, 출생 체중, 분만 방식 및 HCAM을 통계적으로 보정하였다. 먼저, 투약완료군에 비하여

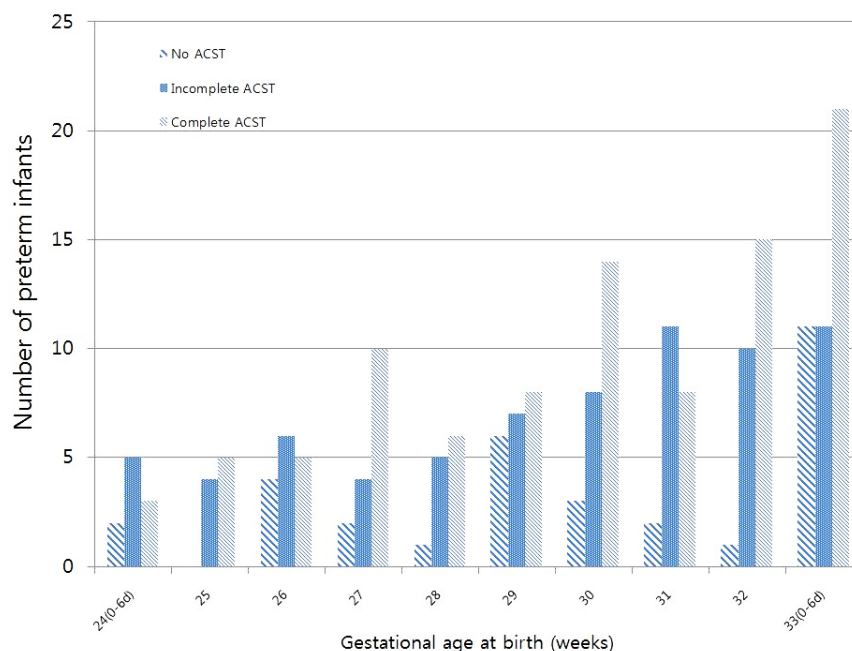


Fig. 2. Distribution of gestational age at birth of each subgroup. ACST, antenatal corticosteroid therapy.

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Subjects by Group

Characteristic	No ACST (n=32)	ACST		Total (n=166)
		Incomplete ACST (n=71)	Complete ACST (n=95)	
Male	16 (50)	30 (42)	54 (57)	84 (51)
Cesarean section	12 (38)	51 (72)	56 (59)	59 (36)
Gestational age (weeks)	30.0±2.9	29.5±2.8	30.0±2.7	29.84±2.9
Birth weight (g)	1,580.2±704.6	1,465.6±626.4	1,426.5±547.0	1,443.2±537.0
Head circumference (cm)	27.6±3.5	27.5±3.8	27.3±3.0	27.4±3.1
1-min Apgar scores	5.0 (4.0-7.0)	5.0 (4.5-7.0)	6.0 (5.0-8.0)	6.0 (5.0-7.0)
5-min Apgar scores	8.0 (6.0-9.0)	8.0 (7.0-9.0)	8.0 (7.5-9.0)	8.0 (7.0-9.0)
Gestational diabetes	1 (0)	3 (4)	6 (6)	9 (5)
Preeclampsia	3 (1)	10 (14)	22 (23)	32 (19)
PPROM	5 (16)	12 (17)*	39 (41) [†]	51 (31)
HCAM	14 (44)	30 (42)	44 (46)	74 (45)

Nonparametric data denote the median with interquartile range.

Abbreviations: ACST, antenatal corticosteroid therapy; PPRM, preterm premature rupture of membrane; HCAM, histologic chorioamnionitis.

* $P<0.05$ vs. complete ACST.

[†] $P<0.05$ vs. no ACST.

Table 2. Neonatal Outcomes of the Study Subjects by Group

Outcome	No ACST (n=32)	ACST		Total (n=166)
		Incomplete ACST (n=71)	Complete ACST (n=95)	
Mortality	4 (12)	6 (8)	5 (5)	11 (7)
BPD (≥moderate)	7 (22)	9 (13)	10 (11)	19 (11)
5-min Apgar scores (≤4)	11 (34)	11 (15)*	15 (16)*	26 (16)*
Sepsis (early-onset)	1 (3)	4 (5)	6 (6)	10 (6)
IVH (stage ≥3)	2 (6)	5 (7)	5 (5)	10 (6)
ROP (stage ≥3)	1 (3)	4 (6)	6 (6)	10 (6)
NEC (stage ≥2a)	2 (6)	6 (8) [†]	1 (1)	7 (4)
PDA	16 (50)	29 (41)	39 (41)	68 (41)
RDS	17 (53)	39 (55)	45 (47)	84 (50)

Abbreviations: ACST, antenatal corticosteroid therapy; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; RDS, respiratory distress syndrome.

* $P<0.05$ vs. no ACST.

[†] $P<0.05$ vs. complete ACST.

비투여군은 로지스틱 회귀분석을 시행하여 위험인자들을 보정하였을 때, 4점 이하의 5분 아프가 점수의 빈도가 독립적으로 유의하게 증가하였다(adjusted OR 4.49; 95% CI 1.41–14.32; $P=0.011$). 그 외에 NEC 등 다른 임상 경과에는 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았다(Table 3). 다음으로, 불완전투여군과 비투여군을 비교하였다. 불완전투여군에 비하여 비투여군은 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때, 4점 이하의 아프가 점수의 빈도가 역시 독립적으로 유의하게 증가하였다(adjusted OR 3.38;

95% CI 1.19–9.59; $P=0.022$). NEC 등 다른 임상 경과에는 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았다(Table 3).

마지막으로 투약완료군과 불완전투여군을 비교하였다. 투약완료군에 비하여 불완전투여군은 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때, 2a기 이상 NEC의 빈도가 독립적으로 유의하게 증가하였다(adjusted OR 10.49; 95% CI 1.13–97.28; $P=0.039$). 사망률, 4점 이하의 5분 아프가 점수의 빈도, BPD, 3기 이상의 IVH, 3기 이상의 ROP, RDS, PDA 등 다른 임상 경과에는 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았다(Table 3).

고찰

통계청의 출생신고 자료를 바탕으로 한 국내 연구를 보면 1997–1998년에 비하여 2014–2015년 국내 산모의 조기 분만율은 3.3%에서 6.7%로 증가하였고, 저체중아 출생률은 3.3%에서 5.6%로 증가하였다.¹² 이에 따라 산부인과에서는 자궁 수축억제제를 비롯하여 다양한 방면에서 조산을 억제하는 방법뿐 아니라, 신생아 분야 의료진과의 협력 하에 미숙아가 출생하였을 경우에 대비하여 산전에 신생아 사망률을 줄이고 임상 경과를 호전시키기 위한 다양한 방법들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.¹³ 그중 산전 스테로이드는 RDS의 발병과 중증도를 감소시켜 세계 각국에서 조산의 위험이 있는 산모에게서 널리 쓰이고 있다.¹⁴ 최근 산전 스테로이드 투여가 RDS 외에 미숙아의 임상 경과에 미치는 영향과 미숙아에서 최대한의 효과를 얻

Table 3. Multiple Logistic Regression Analysis for Neonatal Outcomes According to the Antenatal Corticosteroid Therapy to Birth Interval

Outcome	No ACST relative to complete ACST			No ACST relative to incomplete ACST			Incomplete ACST relative to complete ACST		
	Adjusted OR*	CI	P-value	Adjusted OR*	CI	P-value	Adjusted OR*	CI	P-value
Mortality	2.64	0.40-17.47	0.31	2.72	0.53-14.05	0.23	1.99	0.45-8.82	0.37
5-min Apgar scores (≤ 4)	4.49	1.41-14.32	0.011	3.38	1.19-9.59	0.022	0.91	0.36-2.32	0.85
Sepsis (early-onset)	0.24	0.02-2.61	0.24	0.41	0.04-4.62	0.47	0.91	0.21-3.88	0.90
BPD (\geq moderate)	1.54	0.49-4.89	0.46	1.15	0.36-3.72	0.82	1.11	0.43-2.87	0.84
IVH (stage ≥ 3)	0.79	0.09-6.72	0.83	1.14	0.17-7.57	0.89	1.46	0.33-6.50	0.62
ROP (stage ≥ 3)	2.54	0.13-47.98	0.54	1.14	0.07-17.91	0.92	0.68	0.14-3.36	0.64
NEC (stage $\geq 2a$)	6.16	0.47-81.24	0.17	0.74	0.11-5.20	0.76	10.49	1.13-97.28	0.039
RDS	1.62	0.41-4.26	0.33	1.11	0.44-2.84	0.82	1.45	0.71-2.96	0.32
PDA	1.86	0.73-4.74	0.19	2.06	0.75-5.69	0.16	1.00	0.44-2.23	0.99

Abbreviations: ACST, antenatal corticosteroid therapy; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; RDS, respiratory distress syndrome.

*Adjusted for antenatal corticosteroid therapy, gestational age, birth weight, delivery mode, and histologic chorioamnionitis.

을 수 있는 적절한 투여시점에 대한 연구가 이루어지고 있으나, 하지만 여전히 이에 관한 연구는 매우 부족한 실정이다.

본 연구에서 불완전투여군, 투약완료군 모두에서 비투여군과 비교하여 4점 이하의 5분 아프가 점수의 빈도가 유의하게 낮았다. 5분 아프가 점수 단독으로 태아의 가사 상태를 판단할 수 없지만, 출생 직후 신생아가 성공적으로 소생될 가능성을 판단하는데 도움이 된다.¹⁵ 산전 스테로이드와 5분 아프가 점수의 직접적인 상관 관계에 대해 명확히 규명되지는 않았지만, 산전 스테로이드가 태아 폐 성숙을 촉진시켜 분만 당시 태아에서 신생아로의 전이 과정을 용이하게 함으로써 간접적으로 아프가 점수에 영향을 주었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 결과적으로 산전 스테로이드를 표준적으로 투여하는 경우는 물론 분만에 임박하여 불완전하게 투여한 경우에도 신생아의 출생 직후 경과에 긍정적인 영향을 준다고 추정할 수 있다.

NEC는 수술적 치료가 필요할 수 있는 가장 흔한 신생아 영역에서의 응급 중 하나로 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아에서 발병률은 6-7%에 이른다.¹⁶ NEC로 인한 사망률은 논문에 따라 차이는 있지만 대략 15-30%이며, NEC의 발병률과 이로 인한 사망률은 재태 연령이 낮아수록 증가한다.^{16,17} 산전 스테로이드가 NEC의 발생에 미치는 정확한 기전은 알려져 있지 않으나, 용모양막염이 임상적으로 진단된 산모에서 태어난 신생아에서 NEC의 빈도가 더 높다는 연구¹⁸와 동물 실험에서 분만 전 새끼 쥐가 염증 반응에 노출될 경우 NEC의 빈도가 높아진다는 연구¹⁹ 등을 고려해 볼 때 산전 스테로이드가 임신 중 염증 반응을 억제하여 NEC의 빈도를 낮출 수 있을 것으로 추정된다. 이를 토대로 본 연구에서 가장 주목할 만한 결과는 불완전투여군에서 투약완료군에 비하여 NEC의 빈도가 유의하게 증가되었다는 사실이다. 본 연구에서 비투여군과 투여군(투약완료군 및 불완전투여

군) 간에 NEC의 빈도 차이가 없었고, 투약완료군에 비하여 불완전투여군의 NEC 빈도가 크게 증가한 것을 고려해 볼 때, 표준투여가 NEC의 빈도를 억제하였다기보다는 불완전투여가 NEC의 빈도를 증가시켰다고 보는 것이 타당하다. 또한 산전 스테로이드의 불완전투여가 표준투여에 비하여 NEC 외에 다른 임상 경과의 빈도를 특별히 더 증가시키지 않았다는 사실은 흥미롭다. 산전 스테로이드의 불완전투여가 선택적으로 NEC의 빈도만 증가시킨 기전에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 투여군과 비투여군의 비교를 비롯하여 투약완료군과 비투여군, 불완전투여군과 비투여군의 비교에서도 RDS의 빈도는 앞서 다른 연구에서와 달리 각 군 간에 차이를 보이지 않았다. 이는 인공 폐표면활성제(pulmonary surfactant, PS)를 재태 연령 30주 미만, 출생 체중 1,250 g 미만의 미숙아들에서 출생 초기에 예방적으로 투여할 경우 RDS의 증상이 발현된 이후에 PS를 투여한 미숙아들에 비하여 중증 RDS, 사망률, 기흉, IVH, BPD의 빈도를 감소시킨다는 연구²⁰에 따라, 본원에서는 30주 미만 미숙아들 대부분에게 출생 초기에 예방적으로 PS를 투여하고 있기 때문인 것으로 생각된다. BPD와 IVH의 빈도 역시 비투여군과 투여군 간에 유의한 차이를 보이지 않았는데, 마찬가지로 예방적 초기 PS 투여요법의 적극적 사용과 연구 대상수의 제한 등으로 인한 결과일 것으로 생각된다.

사람에서의 연구는 부족하나 동물을 대상으로 한 연구에서는 산전 스테로이드가 용모양막염에 의하여 분비되는 내독성인자를 초기에 억제한다고 밝혔다.²¹ 이를 토대로 하여 HCAM으로 진단된 산모에서 산전 스테로이드의 투여가 미숙아의 사망률을 낮춘다는 연구가 있다.⁴ 본 연구에서는 산전 스테로이드를 투여한 군과 투여하지 않은 군 간의 신생아 사망률은 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 본 연구의 연구 대상이 HCAM으로 진단

된 산모로부터 출생한 미숙아가 아닌 24주 0일부터 33주 6일까지의 전체 미숙아인 점과 PS를 초기에 예방적으로 투여한 점 등이 복합적으로 작용한 것으로 생각되며, 연구 대상을 HCAM으로 진단된 산모에게서 출생한 미숙아로 한정하였을 경우에는 다른 결과를 보일 수도 있을 것이다. 또한 본 연구에서 비투여군이 산전 스테로이드를 투여되지 못한 요인으로서는 외부 병원에서 전원된 산모가 급속 또는 초응급으로 분만된 경우와 산모의 심각한 전신성 감염이 있는 경우가 있었다.

요약하면, 본 연구에서 산전 스테로이드를 분만 전 24시간 이내에 불완전하게 투여한 불완전투여군에서는 분만 전 7일부터 24시간 사이에 산전 스테로이드를 완전하게 투여한 투약완료군에 비하여 출생 후 신생아에서 타 임상 경과와 빈도 차이는 없으나 NEC의 빈도가 유의하게 높았다. 또한 불완전투여군에서 비투여군에 비하여 높은 4점 이상의 5분 아프가 점수를 기대할 수 있었다. 하지만 불완전투여군과 비투여군의 비교에서는 NEC의 빈도가 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 결론적으로 산전 스테로이드가 분만 1일 전부터 7일 이내에 투여될 때 가장 효과적이지만, 24시간 이내에 긴급하게 분만할 산모에서도 적극적인 산전 스테로이드 투여로 5분 아프가 점수의 호전을 기대할 수 있으므로 간접적으로 미숙아의 양호한 임상 경과를 예측할 수 있다. 다만 분만 24시간 이내의 불완전투여의 경우 출생한 미숙아의 NEC 발생 증가가 우려되므로 최대한 신중하게 판단해야 할 것이다. 추가적으로 생각해보아야 할 부분은 산전 스테로이드의 불완전 투여가 완전하게 투여된 경우에 비하여 NEC의 빈도를 높였음에도 불구하고, 스테로이드를 투여하지 않은 군과의 비교에서는 NEC의 빈도 차이가 없다는 점이다. 향후 분만 24시간 이내의 불완전 산전 스테로이드 투여의 효용성과 안전성을 검증하기 위해 좀 더 대규모 연구가 필요하다고 생각된다.

References

- 1) Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
- 2) Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:269-74.
- 3) Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515-23.
- 4) Ahn HM, Park EA, Cho SJ, Kim YJ, Park HS. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology* 2012;102:259-64.
- 5) Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116:601-5.
- 6) Cho JS. Recommended protocol for antenatal corticosteroid. *Korean J Perinatol* 2004;15:7-13.
- 7) Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
- 8) Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102-9.
- 9) Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
- 10) Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol* 2015;125:1377-84.
- 11) Wong D, Abdel-Latif M, Kent A; NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F12-20.
- 12) Park SH, Kim JS, Lim DO. Adverse child's birth outcomes and maternal age at birth: 1997-98, 2014-15 birth certificate data of Korea. *J Health Info Stat* 2017;42:294-300.
- 13) Kim SM, Park CW. Progesterone for the prevention of preterm birth. *Korean J perinatol* 2010;21:211-20.
- 14) Bartholomew J, Kovacs L, Papageorgiou A. Review of the antenatal and postnatal use of steroids. *Indian J Pediatr* 2014;81:466-72.
- 15) Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn. *Classic Papers in Critical Care* 1952;32:97.
- 16) Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):143-51.
- 17) Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997;87:2026-31.
- 18) Been JV, Lievens S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2013;162:236-42.e2.
- 19) Yan X, Liu X, Managlia E, De Plaen I. Prenatal exposure to inflammation decreases endothelial cell proliferation in the mouse intestinal mucosa. *FASEB J* 2015;29(1_supplement):LB421.
- 20) Kim SM, Yoon HS, Kim KS, Bae CW. The importance and the need of early pulmonary surfactant therapy in premature infant with respiratory distress syndrome. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:101-9.
- 21) Kallapur SG, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Jobe AH, Ikegami M, et al. Maternal glucocorticoids increase endotoxin-induced lung inflammation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L633-42.