

# 만삭전 조기 양막 파열에서 보존적 치료의 최적 임신 주수 경계

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과

문성오·구영아·최석주·김형산·오수영·노정래·김종화

## The optimal limit of gestational age for conservative management in preterm premature rupture of membranes

Seong-O Moon, M.D., Young-Ah Koo, M.D., Suk-Joo Choi, M.D., Hyoung-Sun Kim, M.D.,  
Soo-Young Oh, M.D., Cheong-Rae Roh, M.D., Jong-Hwa Kim, M.D.

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

**Objective:** To evaluate the incidences of perinatal morbidities according to the gestational age at delivery and to determine the optimal limit of gestational age for conservative management in the patients with preterm premature rupture of membranes (PPROM).

**Methods:** We analyzed retrospectively the 229 pregnant women who were diagnosed as PPRM between 24-34 weeks of gestation, managed conservatively and delivered after 30 completed weeks of gestation from January 1996 to August 2005. They were divided into five groups according to the gestational age at delivery; 1) 30<sup>+0</sup>~30<sup>+6</sup> week, 2) 31<sup>+0</sup>~31<sup>+6</sup> week, 3) 32<sup>+0</sup>~32<sup>+6</sup> week, 4) 33<sup>+0</sup>~33<sup>+6</sup> week, 5) beyond 34<sup>+0</sup> week. The pregnancy outcomes and the neonatal outcomes including the neonatal major morbidities were compared among the groups. The data were analyzed with Cochran-Mantel-Haenszel tests and multiple logistic regressions. The cut-off value of gestational age at which the point breaks incidence of composite neonatal major morbidity was acquired by minimum *p*-value approach.

**Results:** The mean gestational age at diagnosis was 31.6±2.1 weeks and the mean gestational age at delivery was 32.7±1.4 weeks. The neonatal death and composite neonatal major morbidity decreased significantly with increasing gestational age groups. Multiple logistic regression analysis revealed that the decrements were independent to other various confounding factors. In addition, the cut-off gestational age at delivery when the composite neonatal major morbidity decreased most significantly was 32<sup>+0</sup> week.

**Conclusion:** Our findings suggest that the optimal limit of gestational age at delivery in the patients with PPRM is 32 completed weeks.

**Key words:** Preterm premature rupture of membranes, Conservative management, Gestational age at delivery, Perinatal outcomes

## 서 론

만삭전 조기 양막 파열의 발생빈도는 전체 임신의 약

3%에 불과하지만 조산의 원인 중 약 1/3을 차지하며<sup>1</sup> 조산 자체에 의한 신생아 합병증과 함께 감염, 태아의 변형 및 폐 형성부전 (pulmonary hypoplasia), 제대 압박 또는 제대 탈출, 태반 조기 박리, 제왕절개수술의 증가 등을 수반하는 심각한 산과적 합병증 중 하나이다.<sup>2,5</sup> 그러나

접수일 : 2005. 10. 24.  
주관책임자 : 김종화  
E-mail: jh369.kim@samsung.com

이에 대한 치료는 산과학에서 가장 논란이 많은 영역 중의 하나임에도 불구하고 아직 명확한 결론이 없는 실정이다.<sup>6-11</sup>

만삭전 조기 양막 파열이 발생하면 예방적 항생제 및 산전 부신피질 호르몬을 투여하고 필요한 경우 자궁 수축 억제제를 사용하는 보존적 치료 (conservative management)를 통해 분만을 지연시킴으로써 조산으로 인한 신생아 합병증의 감소를 기대할 수 있다. 그러나 분만 잠복기가 길어지면 태아가 양막이 파열된 상태로 자궁 내에 장기간 머물게 됨으로써 양수과소증, 제대 압박 및 탈출, 태반 조기 박리 등의 합병증과 산모와 태아의 감염성 질환의 위험이 증가할 수 있으므로<sup>2-5,12-19</sup> 즉각적인 분만을 시도하는 중재적 분만 (intentional delivery)을 선택해야 하는 경우도 있다. 조기 양막 파열의 치료에 있어 보존적 치료를 선택할 것인지 중재적 분만을 선택할 것인지는 임신 주수와 태아 및 임신부의 상태 등에 따라 결정하게 된다. 일반적으로 임신 34주 이상이거나 양수검사를 통하여 태아의 폐 성숙이 확인이 된 조기 양막 파열에서는 즉각적 분만을 선택하고, 임신 30-32주 이전에 발생한 조기 양막 파열에서는 태아 또는 임신부에게 분만의 적응증이 없는 경우 보존적인 치료를 하는 것이 권장 사항으로 알려져 있다.<sup>7</sup> 그러나 임신 30-34주 사이의 조기 양막 파열의 경우 어떤 치료방법을 선택할 것인가에 대한 결론은 아직 미흡하고, 실제 임상에서 언제까지 보존적 치료를 할 것인지 즉, 언제부터 중재적 분만을 선택할 수 있는지를 결정하기란 매우 어려운 일이다.<sup>6-11</sup>

따라서 본 연구에서는 임신 24에서 34주 사이에 조기 양막 파열이 발생하여 보존적 치료를 받던 중 임신 30주 이후에 분만한 임신부를 대상으로 하여 분만 주수에 따른 주산기 합병증의 발생 빈도를 확인하고, 주산기 합병증이 유의하게 호전되기 시작하는 분만 시 임신 주수의 최적 경계를 정하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상 및 디자인

본 연구는 후향적 관찰 연구로 1996년 1월부터 2005년 8월까지 산부인과에 입원한 임신부 중 임신 24주에서 34주 사이에 조기 양막 파열이 발생하고 임신 30주 이후에 분만한 환자를 대상으로 하였다. 임신 주수는 최종 월경일을 기준으로 정하였으며 최종 월경일이 확실하지 않거나 월경주기가 불규칙적인 경우 임신 제 1사분기의 초음파 검사 결과를 근거로 하여 임신 주수를 결정하였다. 양막 파열의 진단은 임신부가 물처럼 흐르는 분비물을 호소하고, 입원 당시의 질경 검사에서 자궁경부를 통해 흐르거나 질 내에 고여 있는 양수를 육안으로 확인하거나, nitrazine 검사가 양성이거나 fibronectin 검사에서 양성인 경우에 이루어졌다. 물 같은 분비물의 임상양상은 있으나 상기 검사에서 음성인 경우, 초음파 검사를 통한 양수 지수를 측정하여 감소되어 있는 경우나 양수천자를 이용한 indigocarmine dye test가 양성인 경우에 양막 파열로 진단하였다. 임신부가 고혈압, 당뇨, 만성 신장질환, 심장 질환, 갑상선 기능 이상, 천식 등의 내과적 질환을 앓고 있는 경우나 다태 임신, 태아의 자궁내 발육 부전, 태아 기형, 자궁내 태아 사망 등이 있는 경우는 대상군에서 제외하였다.<sup>20,21</sup>

연구 분석 대상에 포함된 임신부들에게는 다음과 같은 보존적 치료를 시행하였다. 하루 2 L 이상의 생리식염수를 정맥으로 투여하고, 감염을 예방하기 위해 1세대 cephalosporin인 cefazolin 1.0 g을 1일 4회 정주하고 macrolide계 항생제인 erythromycin 250 mg을 경구 투여하였다. 산모의 염증 반응을 확인하기 위해 1일 4회 이상의 생체활력징후를 측정하고 2일에서 4일 간격으로 일반혈액검사를 시행하여 혈중 백혈구 수치를 확인하고 C-반응성 단백질 농도를 측정하였으며, 지속적 전자 태아 감시 장치를 사용하여 태아의 심박동 및 자궁 수축 양상을 확인하였다. 태아 폐 성숙 촉진을 위한 산전 부신피질 호르몬의 사용은 betamethasone 12 mg을 24시간 간격으로 2회 근주하거나 dexamethasone 5 mg을 12시간 간격으로 4회 근주하였고, 최종 투여 후 24시간이 지난 후에 분만한 경우만을 산전 부신피질 호르몬 투여 1주기를 완료한 것으로 분석하였다. 지속적 전자 태아 감시 검사상 규칙적인 자궁 수축이 관찰되는 경우에는 자궁

수축 억제제를 투여하였다. 분만의 적응증은 임신 34주 이상 또는 태아의 폐성숙이 확인된 경우, 최대 허용 용량의 자궁 수축 억제제 투여에도 불구하고 본격적인 진통이 발생한 경우, 태아 곤란증, 임상적 용모양막염 등이었고, 분만 경로는 산과적 적응증에 의하여 결정되었다.<sup>21,22</sup>

전체 연구 분석 대상군은 분만의 시기에 따라서 일주일 단위로 나누어 다섯 군으로 분류하였다. 즉, 분만 시 임신 주수가 30주 0일부터 30주 6일까지를 제 1군, 31주 0일부터 31주 6일까지를 제 2군, 32주 0일부터 32주 6일까지를 제 3군, 33주 0일부터 33주 6일까지를 제 4군, 34주 0일 이후인 임신부들을 제 5군으로 각각 분류하였다. 각 군에서 주산기 예후에 영향을 줄 수 있는 인자로서 임신부의 연령, 분만력, 조산의 기왕력, 진단부터 분만까지의 기간, 산전 부신피질 호르몬의 사용 여부, 자궁 수축 억제제의 사용 여부, 항생제의 사용 여부, 분만의 경로 등을 조사하였다.

## 2. 신생아 합병증의 진단

연구 분석 대상 산모들에게서 출생한 신생아들의 입원 기록 및 퇴원 요약을 토대로 성별, 출생 체중, Apgar 점수, 신생아 사망, 신생아 중환자실 입원 유무와 인공호흡기 치료 유무를 조사하였고, 신생아 중환자실 입원 기간은 총 입원일수로, 인공호흡기 사용기간은 총 사용일수로 각각 계산하였다. 신생아 사망은 신생아 중환자실 입원 중 사망으로 정의하였다. 그리고 다음의 기준에 따라 신생아 합병증의 발생 여부를 조사하였다.<sup>21-23</sup>

### 1) 신생아 호흡곤란 증후군 (neonatal respiratory distress syndrome)

다른 폐질환의 증거가 없는 상태에서 임상소견 상 특징적인 호흡곤란, 흉곽 함몰, 신음 및 청색증을 보이고, 산소요구량의 증가 ( $\text{FiO}_2 \geq 0.4$ )를 보이면서 흉부의 방사선학적 검사상 망상과립상, 공기-기관지 음영 등 특징적 소견이 관찰되는 경우로 정의하였다.

2) 기관지-폐 이형성증 (bronchopulmonary dysplasia)  
한달 이상 40% 이상의 산소요구량과 지속적인 양압에 의한 인공호흡기 요법을 필요로 하는 신생아에서 특징적인 방사선 소견을 보이거나, 부검 시 기관지와 폐에 이형성증이 증명된 경우 진단하였다.

3) 뇌실주위 백질연화증 (periventricular leukomalacia)  
신생아의 뇌초음파 검사상 뇌실주위 백질 부위에 정상 뇌 부위와의 경계가 확실한 음영의 증가를 보이고 2-3주 후 추적 관찰 시 낭성 공동 (cystic cavity)이 생긴 경우로 정의하였다.

4) 동맥관 개존증 (patent ductus arteriosus)  
신생아의 심초음파 검사를 통하여 진단하였고, 빈호흡, 심잡음, 심비대, 심부전, 단락 등의 소견이 보이는 경우 치료를 시행하였으며, 약물 또는 수술적 치료가 필요했던 경우만 연구 분석에 포함하였다.

5) 뇌실내 출혈 (intraventricular hemorrhage)  
신생아의 뇌초음파 검사상 Volpe의 기준에 의해<sup>24</sup> 2도 이상의 뇌실내 출혈 소견을 보이는 경우로 정의하였다.

6) 조산아 망막증 (retinopathy of prematurity)  
신생아의 검안경 검사를 통하여 International Classification of Retinopathy of Prematurity의 기준에 따라<sup>25</sup> 진단하였고 3도 이상의 경우만을 연구 분석에 포함하였다.

7) 괴사성 장염 (necrotizing enterocolitis)  
복부팽만 및 최소 24시간 이상의 영양불내성을 보이면서 방사선학적 검사상 장근층내 공기, 장천공, 또는 태반전증후군을 보이거나 수술이나 부검시 괴사성 장염이 증명된 경우로 진단하였으며 Bell의 괴사성 장염 분류 기준에 따라<sup>26</sup> 1기에서 3기로 분류하여 2기 이상의 경우만을 연구 분석에 포함하였다.

8) 신생아 패혈증 (neonatal sepsis)  
출생 후 7일을 기준으로 조기 (early) 패혈증과 만기

(late) 패혈증으로 구분하였으며, 임상양상과 검사 소견에 따라 임상적 (clinical) 패혈증, 의증 (suspected) 패혈증, 증명된 (proven) 패혈증으로 구분하였다. 세균배양검사 결과 세균이 동정되면 증명된 패혈증이고, 균 동정 없이 임상적 양상과 더불어 혈액검사소견 (백혈구수치, 혈소판수치, C-반응성 단백수치, 미성숙/성숙 백혈구비, 적혈구침강속도)을 동반한 경우 의증 패혈증, 임상적 양상만 나타났을 때는 임상적 패혈증으로 진단을 하였다. 이중 증명된 패혈증 및 의증 패혈증의 경우만 연구 분석에 포함하였고, 증명된 패혈증과 의증 패혈증을 합한 경우를 전체 패혈증으로 정의하였다.

#### 9) 주요 신생아 합병증

신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐 이형성증, 뇌실주위 백질연화증, 동맥관 개존증, 2도 이상의 뇌실내 출혈, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 조기 및 만기 신생아 패혈증 중에서 신생아 중환자실 입원 기간 중 하나라도 발생하는 경우에는 주요 신생아 합병증 (composite neonatal major morbidity)이 발생한 것으로 판단하였다.<sup>11)</sup>

### 3. 용모양막염의 진단

임상적 용모양막염은 Gibbs 등이 제시한 기준에 따라 다른 원인이 배제된 상태에서 37.8℃ 이상의 발열이 있으면서 산모의 백혈구 증가 ( $\geq 15,000/\mu\text{L}$ ), 산모 빈맥 ( $\geq 100/\text{min}$ ), 태아 빈맥 ( $\geq 160/\text{min}$ ), 자궁 압통, 악취가 나는 질 분비물 중에서 2가지 이상의 징후가 있을 때로 정의하였고,<sup>27)</sup> 조직학적 용모양막염은 태반 조직검사 상 급성 염증성 변화를 검사하여 용모양막염이 확진된 경우로 하였다.

### 4. 통계학적 분석

자료에 대한 통계 분석은 SAS 9.1을 사용하였으며, 각각의 인자에 대한 각 군간의 비교를 위해 Cochran-Mantel-Haenszel 검정 및 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 다중 로지스틱 회귀분석에 포함된 인자들은 단

변수 분석에서 통계학적으로 유의하거나 생물학적으로 교란변수의 가능성이 있는 인자들 (임신부의 연령, 분만력, 조산의 기왕력, 분만 시 임신 주수, 진단부터 분만까지의 기간, 산전 부신피질 호르몬의 사용 여부, 자궁 수축 억제제의 사용 여부, 항생제의 사용 여부, 분만의 경로)이 포함되었다. 상기 인자들을 고려한 후, 특정 분만 일수 전후로 신생아 합병증의 발생빈도의 차이가 가장 큰 경계점의 결정을 위해 통계학적 방법으로 최소 유의확률 방법 (minimum  $p$ -value approach)을 사용하였다. 모든 자료 분석은  $p$ -value $<0.05$ 일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

해당 기간에 임신 24주에서 34주 사이에 만삭전 조기 양막 파열로 입원하여 임신 30주 이후에 분만한 임신부는 총 229명이었고, 제 1군에 29명, 제 2군에 45명, 제 3군에 40명, 제 4군에 62명, 제 5군에 53명이 각각 포함되었다. Table 1에 각군 산모들의 입원 당시 인구학적 특성, 산전 치료 및 임신 경과를 비교하였다 (Table 1). 산모의 연령, 경산부 비율, 조산 병력 유무는 각 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 전체 연구대상의 진단시 평균 임신 주수와 분만시 평균 임신 주수는 각각  $31.6\pm 2.1$ 주 (24-34주),  $32.7\pm 1.4$ 주 (30-35.6주)였고, 진단부터 분만까지의 평균 기간은  $7.9\pm 10.1$ 일 (0-49일)이었으며, 전체 연구대상의 63.3%는 입원 1주일 내에 분만을 하였다. 산전 부신피질 호르몬은 63.8% (146/229)에서 사용하였고, 자궁 수축 억제제는 65.1% (149/229)에서 사용하였으며, 예방적 항생제는 89.1% (204/229)에서 사용하였다. 분만 경로는 질식 분만이 62.9% (144/229)이었고 제왕절개 분만이 37.1% (85/229)이었다. 산전 부신피질 호르몬의 사용 빈도는 각 군간 차이가 없었던 반면, 자궁 수축 억제제의 사용 빈도, 예방적 항생제 사용 빈도 및 분만 경로는 각 군간 유의한 차이가 있었다. 임상적 용모양막염은 7.4% (17/229)에서 진단되었으며 조직학적 용모양막염의 빈도는 만출된 태반의 조직검사가 시행된 경우 38.5% (70/185)에서 진단되었다. 임상적 용모양막염의 빈도는

각 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않은 반면, 조직학적 용모양막염은 군간 차이를 보였다.

신생아의 성별은 각 군간의 차이가 없었으며, 출생 체중은 제 1군에서 제 5군으로 갈수록 증가하는 경향을 보였다. 4점 미만의 1분 Apgar 점수, 7점 미만의 5분 Apgar 점수, 신생아 중환자실 입원 기간, 인공호흡기 사용 유무 및 기간, 신생아 사망의 빈도는 각 군간 차이가 있었고, 제 1군에서 제 5군으로 갈수록 감소하는 경향을 보였다 (Table 2).

신생아 호흡곤란 증후군은 전체 신생아 중 10.9% (25/229)에서 발생하였으며 각 군간에 유의한 차이를 보였다 (Table 2). 다변량 분석 결과에서 신생아 호흡곤란 증후군의 발생 빈도는 분만시 임신주수가 증가할수록 감소하고, 자궁 수축 억제제를 사용할 경우 감소하였으나 ( $p=0.0483$ , OR=0.257, CI 0.067-0.990) 산전 부신피질 호르몬의 사용 여부는 신생아 호흡곤란 증후군의 발생 빈

도와 관련성이 없었다 ( $p=0.1784$ ). 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 증명된 조기 패혈증의 빈도도 각 군간 차이가 있었고, 제 1군에서 제 5군으로 갈수록 감소하는 경향을 보였다 (Table 2). 그러나 다변량 분석 결과에서는 동맥관 개존증 ( $p=0.0002$ , OR=0.444, CI 0.289-0.683)과 괴사성 장염 ( $p=0.0340$ , OR=0.309, CI 0.105-0.915)만이 분만시 임신 주수와 독립적인 연관이 있는 것으로 나타났다. 기관지폐 이형성증, 뇌실주위 백질연화증, 2도 이상의 뇌실내 출혈의 빈도, 전체 조기 패혈증, 만기 패혈증의 빈도는 각 군간 차이가 없었다 (Table 2).

이상의 모든 신생아 합병증이 하나라도 있는 경우로 정의한 주요 신생아 합병증은 30.6% (70/229)에서 발생하였다. 주요 신생아 합병증의 발생빈도는 각 군간 유의한 차이를 보였고 제 1군에서 제 5군으로 갈수록 감소하는 경향을 보였다 (Table 2). 다변량 분석에서도 분만시

**Table 1.** The comparisons of the maternal characteristics, antenatal managements and pregnancy outcomes among the groups\*

	Group 1 (N=29)	Group 2 (N=45)	Group 3 (N=40)	Group 4 (N=62)	Group 5 (N=53)	Total (N=229)	p-value
Maternal age (year) <sup>†</sup>	32.2±4.5	30.0±3.8	30.1±3.5	30.5±3.9	30.0±3.6	30.4±3.9	0.104
Primiparity (%)	12 (41.4)	22 (48.9)	22 (55.0)	25 (40.3)	27 (50.9)	108 (47.2)	0.818
History of preterm delivery <sup>‡</sup> (%)	6 (35.3)	4 (17.4)	5 (27.7)	7 (18.9)	5 (11.5)	25 (20.7)	0.114
Gestational age at diagnosis (week) <sup>†</sup>	29.3±1.3	29.8±2.1	31.4±1.3	32.9±1.1	33.0±1.3	31.6±2.1	<0.0001
Gestational age at delivery (week) <sup>†</sup>	30.5±0.3	31.5±0.3	32.4±0.3	33.6±0.3	34.3±0.4	32.7±1.4	<0.0001
Diagnosis to delivery interval (day) <sup>†</sup>	8.3±8.4	11.6±13.6	7.0±8.8	4.7±7.4	8.9±10.0	7.9±10.1	0.009
Cesarean section (%)	16 (55.2)	17 (37.8)	16 (40.0)	22 (35.5)	14 (26.4)	85 (37.1)	0.019
Antenatal corticosteroid use (%)	17 (58.6)	33 (73.3)	32 (80.0)	35 (56.5)	29 (54.7)	146 (63.8)	0.116
Tocolytics use (%)	22 (75.9)	35 (77.8)	24 (60.0)	39 (62.9)	29 (54.7)	149 (65.1)	0.013
Prophylactic antibiotics use (%)	21 (72.4)	39 (86.7)	38 (95.0)	55 (88.7)	51 (96.2)	204 (89.1)	0.005
Clinical chorioamnionitis (%)	4 (13.8)	3 (6.7)	3 (7.5)	4 (6.5)	3 (5.7)	17 (7.4)	0.2773
Histologic chorioamnionitis <sup>§</sup> (%)	16/27 (59.2)	16/39 (41.0)	9/29 (31.0)	19/46 (41.3)	10/41 (24.3)	70/182 (38.5)	0.014

\*, Group 1, 30<sup>+0</sup>-30<sup>+6</sup> week; Group 2, 31<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> week; Group 3, 32<sup>+0</sup>-32<sup>+6</sup> week; Group 4, 33<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> week;

Group, 5, beyond 34<sup>+0</sup> week

<sup>†</sup>, mean±standard deviation

<sup>‡</sup>, previous preterm delivery percents in multipara

<sup>§</sup>, the numerators are numbers of chorioamnionitis confirmed by pathologic examinations and the denominators are numbers of cases presented to department of pathology.

**Table 2.** The comparisons of the neonatal outcomes and major morbidities among the groups\*

	Group 1 (N=29)	Group 2 (N=45)	Group 3 (N=40)	Group 4 (N=62)	Group 5 (N=53)	Total (N=229)	p-value
Male sex (%)	16 (55.2)	31 (68.9)	26 (65.0)	29 (46.8)	31 (58.5)	133 (58.1)	0.334
Birth weight (kg) <sup>†</sup>	1.53±0.25	1.70±0.19	1.88±0.31	2.10±0.28	2.26±0.30	1.95±0.37	0.075
1 minute AS < 4 (%)	5 (17.2)	2 (4.4)	3 (7.5)	1 (1.6)	1 (1.9)	12 (5.2)	0.006
5 minute AS < 7 (%)	6 (20.7)	5 (11.1)	2 (5.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	16 (7.0)	0.000
NICU Admission (day) <sup>†</sup>	4.94±16.09	1.43±3.76	1.03±2.29	0.41±1.51	0.25±0.81	1.26±6.20	0.011
Ventilator use (%)	18 (62.1)	17 (37.8)	13 (32.5)	8 (12.9)	7 (13.3)	63 (27.5)	0.0001
Ventilator use (day) <sup>†</sup>	4.9±16.1	1.4±3.8	1.0±2.3	0.4±1.5	0.3±0.8	1.3±6.2	0.011
Neonatal death (%)	1 (3.4)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0.037
RDS (%)	10 (34.5)	9 (20.0)	4 (10.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	25 (10.9)	0.0001
BPD (%)	1 (3.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0.0608
PVL (%)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.1773
PDA (%)	11 (37.9)	6 (13.3)	3 (7.5)	4 (6.5)	2 (3.8)	26 (11.4)	0.0001
IVH (≥grade 2) (%)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.3411
ROP (%)	2 (6.9)	2 (4.4)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	0.0131
NEC (%)	3 (10.3)	2 (4.4)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)	0.003
Early sepsis (total) <sup>‡</sup>	6 (20.7)	7 (15.6)	3 (7.5)	5 (8.1)	7 (13.2)	28 (12.2)	0.2356
Early sepsis (proven) <sup>§</sup>	1 (3.5)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0.0370
Late sepsis	4 (13.8)	2 (4.4)	2 (5.0)	1 (1.6)	2 (3.8)	11 (4.8)	0.0633
Composite neonatal major morbidity (total) <sup>  </sup> (%)	18 (62.1)	22 (48.9)	12 (30.0)	8 (12.9)	10 (18.9)	70 (30.6)	0.0001
Composite neonatal major morbidity (proven) <sup>  </sup> (%)	17 (58.6)	20 (44.4)	11 (27.5)	5 (8.1)	4 (7.6)	57 (24.9)	0.0001

AS, Apgar score; NICU, neonatal intensive care unit; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leukomalacia; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis

\*, Group 1, 30<sup>+0</sup>-30<sup>+6</sup> week; Group 2, 31<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> week; Group 3, 32<sup>+0</sup>-32<sup>+6</sup> week; Group 4, 33<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> week;

Group 5, beyond 34<sup>+0</sup> week

<sup>†</sup>, mean±standard deviation

<sup>‡</sup>, both the suspected and proven early neonatal sepsis are included

<sup>§</sup>, only the proven early neonatal sepsis confirmed with bacterial culture is included

<sup>||</sup>, defined as the presence of any of the followings: respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, late onset neonatal sepsis and suspected plus proven early neonatal sepsis (total) or only proven early neonatal sepsis (proven)

임신 주수가 증가할수록 주요 신생아 합병증의 발생 빈도를 감소함을 알 수 있었다 (Table 3). 전체 조기 패혈증 중 증명된 조기 패혈증만을 포함한 증명된 주요 신생아 합병증은 24.9% (57/229)에서 발생하였고, 각 군간 발생 빈도의 차이 및 분만시 임신 주수의 증가에 따른 경향도 주요 신생아 합병증과 유사한 결과를 나타냈다.

주요 신생아 합병증의 발생빈도의 차이가 가장 큰 경

계 값 (cut-off) 결정을 위해 최소 유의 확률 방법을 사용하였을 때, 분만 일수 224일, 즉 임신 32주가 최적의 경계로 나타났다 ( $p<0.0001$ , Miller and Siegmund 방법으로 보정한 값). 한편, 신생아 호흡곤란 증후군의 경계는 219일, 즉 임신 31주 2일이었다 ( $p=0.0002$ , Lausen and Schumacher 방법으로 보정한 값). 이와 같은 방법으로 결정된 224일을 기준으로 두 군으로 나누어 주요 신생아

**Table 3.** The relationship of confounding variables with incidence of composite neonatal major morbidity analyzed by multiple logistic regression

	Composite neonatal major morbidity (total)*			Composite neonatal major morbidity (proven)*		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Gestational age at delivery	0.512	0.394-0.666	<0.0001	0.391	0.283-0.540	<0.0001
Diagnosis to delivery intervals	1.012	0.981-1.045	0.4482	1.015	0.980-1.051	0.4043
Antenatal corticosteroid use	0.663	0.316-1.391	0.2775	0.780	0.337-1.806	0.5617
Prophylactic antibiotics use	2.073	0.613-7.015	0.2411	3.700	0.907-15.096	0.0683
Tocolytics use	0.691	0.324-1.475	0.3399	0.496	0.207-1.190	0.1165
Mode of delivery	1.536	0.803-2.939	0.1950	1.975	0.955-4.086	0.0664
History of preterm delivery	0.726	0.246-2.143	0.5620	1.247	0.389-4.002	0.7104
Maternal age	0.958	0.879-1.045	0.3361	0.961	0.872-1.059	0.4219
Parity	0.983	0.493-1.962	0.9619	0.710	0.324-1.556	0.3926

OR, odds ratio; CI, confidence interval

\*, defined as the presence of any of the followings: respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, and late onset neonatal sepsis. suspected plus proven early neonatal sepsis (total) or only proven early neonatal sepsis (proven)

합병증의 빈도를 분석한 결과, 224일 이전에는 54.1% (40/74) 그리고 224일 이후에는 19.4% (30/155)에서 주요 신생아 합병증이 각각 발생하였다 ( $p<0.001$ ). 또한 증명된 주요 신생아 합병증의 경우, 224일 이전에는 50% (37/74), 224일 이후인 경우는 12.9% (20/155)에서 각각 발생하였다 ( $p<0.001$ ).

## 고 찰

본 연구 결과 임신 24에서 34주의 만삭전 조기 양막파열이 발생하여 보존적 치료를 받던 중 임신 30주 이후에 분만한 산모에 있어서 분만 주수에 따른 주산기 합병증이 유의하게 감소하는 분만 주수는 임신 32주인 것으로 나타났다.

만삭전 조기 양막파열의 산모에게 있어서 임신 34주 이전에 조기 양막 파열이 발생한 경우 보존적인 처치를 할 것인지 즉각적인 분만을 고려할 것인지에 관해서는 많은 논란이 있다. 일반적으로 임신 30주 이전에 조기 양막 파열이 발생한 경우에는 태아의 미성숙으로 인한 위험도를 고려하여 예방적 항생제 및 부신피질 호르몬의 투여 등 보존적 요법을 하지만, 30주 이상의 조기 양

막 파열에서는 각 센터마다 매우 다양한 치료 방침이 존재한다.<sup>6-11</sup> 즉, 조산에 의해 발생할 수 있는 태아 미숙과 관련된 합병증의 이환율을 감소시키기 위해 임신 34주까지는 기대 요법 혹은 보존적 처치를 통해서 조기 양막 파열을 관리해야 한다는 의견이 있는 반면, 기대 요법 시 발생할 수 있는 임상적으로 확실한 자궁내 감염이나 잠재적 감염이 뇌실주위 백질연화증, 뇌실내 출혈, 뇌성 마비, 기관지 폐 이형성증, 신생아 패혈증과 같은 합병증을 일으키고 염증으로 인한 신생아 사망이 발생하는 경우가 존재하므로 임신 30주 혹은 32주 이후에는 즉시 분만을 해야 한다는 의견이 존재한다.<sup>6-11</sup> 이와 같이 만삭전 조기 양막 파열 환자에서 분만 시점을 결정하는 일은 매우 중요한 일임에도 불구하고 현재까지, 단지 3개의 소규모 무작위 연구만이 조기 양막 파열이 임신 30주에서 36주 사이에 생긴 환자에서 보존적 치료와 즉각적인 분만을 하였을 때 모체와 신생아의 예후를 비교하였으며 그 결과들을 정리하면 다음과 같다.<sup>28-30</sup> Mercer 등은 임신 32주에서 36주 사이에 조기 양막 파열이 발생한 96명의 환자들을 대상으로 즉각적인 분만을 시행한 군과 보존적인 치료를 시행한 군을 비교한 결과 즉각적 분만을 시행한 군에서 보존적 치료를 시행한 군에 비하여 용

모양막염의 빈도를 28%에서 11%로 낮추었다라고 보고 하였으며,<sup>28</sup> 1995년 Cox 등에 의해 시행된 임신 30주에서 34주의 조기 양막 파열 환자 129명을 대상으로 시행한 무작위 연구에서는 즉각적 분만이 보존적 치료보다 용모양막염의 빈도를 낮추기는 하지만 궁극적으로 신생아의 예후는 차이가 없었다고 보고하였다.<sup>29</sup> 1998년 Naef 등은 임신 34주에서 37주의 조기 양막 파열 환자 120명을 대상으로 한 보존적 치료와 즉각적 분만을 비교한 무작위 연구에서, 보존적 치료를 받은 군에서 모체의 용모양막염이 더 흔하고 입원기간이 더 길지만 두 군간의 신생아의 예후는 차이가 없었다고 보고하였다.<sup>30</sup> 최근 Ramsey 등은 메타분석을 통하여 30주에서 36주 사이의 조기 양막파열의 환자에 있어서 즉각적 분만이 보존적 치료와 비교하여 신생아 사망률의 차이와 이환율의 차이가 없으면서 용모양막염이 빈도는 의미 있게 감소하였음을 보고하였다.<sup>4,31</sup>

본 연구의 결과에서, 임신 30주 이후 분만시 임신 주수가 증가함에 따라서 신생아 중환자실 입원 일수, 인공 호흡기의 사용, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 괴사성 장염의 발생 빈도가 감소하고, 연구방법에서 정의된 주요 신생아 합병증 또한 분만시 임신 주수가 증가함에 따라서 그 발생 빈도가 감소함을 알 수 있었다. 분만시 임신 주수가 증가함에 따라 태아의 성숙이 이루어지면서 조산에 의한 합병증이 감소되는 것은 일견 당연한 결과일 수 있으나, 주요 신생아 합병증이 의미 있게 감소하는 분만 주수는 임신 주수 224일, 즉 분만 일수가 32주가 되는 지점으로 나타났다.

자궁 수축 억제제를 사용했을 경우, 신생아 호흡곤란 증후군의 발생이 감소하였으나 산전 부신피질 호르몬의 사용은 신생아 호흡곤란 증후군과 관련성이 없었다. 자궁 수축 억제제를 사용할 수 있었다는 것은 입원 후 즉각적 분만이 이루어지지 않았고 진단부터 분만까지의 환자의 상태가 즉각적 분만이 필요한 상태가 아닌 보다 안정화된 상태였음을 간접적으로 시사한다. 따라서 진단부터 분만까지의 시간이 상대적으로 길고 산전 부신피질 호르몬을 사용할 기회가 상대적으로 많아 태아 폐 성숙이 될 시간적 여유가 있었음을 나타낼 수 있을 것이

다. 즉, 조산아에서 분만 전 태아의 폐 성숙을 촉진시키기 위하여 산전 부신피질 호르몬 투여는 주산기 유병률을 줄이기 위한 적절한 처치이다.<sup>16</sup> 반면, 조기 양막 파열에서 산전 부신피질 호르몬 투여는 임신 32주 이전에 명백한 유용성이 증명되었으나 임신 32주부터 임신 34주 사이에서는 산전 부신피질 호르몬 투여에 대한 적절한 자료가 없음으로 인해 그 유용성이 명백하지 않다.<sup>9,16,32-35</sup> 본 연구의 경우, 임신 30주 이상의 분만을 대상으로 하였기 때문에, 임신 30주부터 32주까지의 분만에서는 산전 부신피질 호르몬이 효용이 있었을 것으로 추정되나, 분만시 임신 주수가 증가함에 따라 태아의 폐가 성숙되어 신생아 호흡곤란 증후군의 발생 빈도가 감소하여 산전 부신피질 호르몬 사용이 폐 성숙 촉진에 미치는 영향을 희석했을 가능성이 있다. 그 근거로 신생아 호흡곤란 증후군의 경계 값이 임신 219일이므로, 즉 31주 2일 이상의 분만 일수에서의 신생아의 폐는 산전 부신피질 호르몬에 의한 영향을 받아 성숙될 수도 있고, 증가하는 임신 주수 자체로도 성숙될 수 있음을 알 수 있다.

반면 본 연구의 결과에서, 만삭전 조기 양막 파열 환자에서의 임상적 용모양막염의 발생은 분만시 임신 주수에 따라 다르지 않다. 또한 분만시 임신 주수 32주 이후 1주마다의 매 주수에 임상적 용모양막염이 생길 가능성이 7.5%, 6.5%, 5.7%로 빈도의 변화가 거의 없으며 5-8%의 범위 내에서 지속적으로 존재하는 것으로 나타났다. 일반적으로 만삭전 조기 양막전 조기 양막 파열에서 양막 파열 후 분만일까지의 기간이 길어질수록 상행 감염의 위험성이 증가될 수 있는 것으로 잘 알려져 있다.<sup>9-11,21</sup> 그러나 감염성 위험 이외에도 조기 양막 파열 환자에서 제대 탈출이나 태반 박리 등의 위험성이 증가되는 것으로 잘 알려져 있다.<sup>2,45</sup> 따라서, 분만 시기의 결정은 임신 주수와 함께 태아의 위치와 출혈 등의 위험성을 함께 고려하여 결정하는 것이 바람직할 것이다.

결론적으로, 임신 24주부터 34주 이전에 발생한 만삭전 조기 양막 파열 환자를 224일을 기준으로 나누어 살펴보면, 주요 신생아 합병증의 빈도는 224일 이전에는 50-60%이며 224일 이후에는 10-20%이고 용모양막



염이 생길 가능성은 지속적으로 5-8%에서 유지됨을 알 수 있다. 따라서 임신 30주 이후, 만삭전 조기 양막 파열 환자에서 치료 전략을 세운다면 임신 30주부터 32주까지 조기 양막 파열 발생시 즉각적 분만보다는 신생아 합병증의 이환율을 감소시키기 위해 기대 요법 또는 보존적 치료를 하는 편이 타당하며, 조기 양막 파열 자체가 임신 32주 이후에는 감염성 합병증의 위험성을 내포하고 있으므로 그 이후의 기대 요법의 이점은 제한적일 것으로 여겨진다.

본 연구의 경우, 앞서 기술한 바와 같이 전향적 무작위 연구가 아니라는 데 한계가 있다. 따라서 임신 30주 이후의 만삭전 조기 양막 파열 환자에서의 적절한 분만 시기를 보다 정확히 결정하기 위해서 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 연구를 통해 모체와 신생아의 예후를 파악하고, 본 연구의 중심이 되었던 주요 신생아 합병증의 빈도 및 보존적 치료의 분만시 임신 주수 경계를 파악할 필요가 있다고 여겨진다.

## 참고문헌

- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-93.
- Alexander JM, Cox SM. Clinical course of premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 369-74.
- 양순하, 박선헌, 오성희, 황종대, 노정래. 만삭전 조기양막파열에서 분만 잠복기의 예측지표로서 입원시 측정된 양수지수의 유용성. *대한산부회지* 1999; 42: 2705-11.
- Modena AB, Kaihura C, Fieni S. Prelabour rupture of the membranes: recent evidence. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004; 75(Suppl 1): 5-10.
- Baran C, Morgan MA, Garite TJ. The impact of amniotic fluid volume assessed intrapartum on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 167-74.
- Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1497-502.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin 1. Washington DC: ACOG; 1998.
- Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28: 837-47.
- Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 890-906.
- Capeless EL, Mead PB. Management of preterm premature rupture of membranes: lack of a national consensus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 11-2.
- Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005; 105: 12-7.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
- Asrat T. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes. Pathophysiology, detection, and management. *Clin Perinatol* 2001; 28: 735-51.
- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-84.
- Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 390-6.
- 김윤하, 만삭전 조기양막파열의 관리, *대한산부회지* 2003; 46: 5-9.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, Han TR. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675-81.
- Gaudet LM, Smith GN. Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 433-6.
- Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36: 293-6.
- 구본상, 정지윤, 김종수, 김소라, 이상수, 원혜성 등. 산전 코르티코스테로이드의 투여가 조기양막파수가 합병되어 임신 32주 이내에 분만된 신생아에게 미치는 효과. *대한산부회지* 2004; 47: 166-72.
- 김우선, 최철훈, 이수호, 최석주, 김지윤, 이은실 등. 만삭 전 조기양막파수에서 분만 잠복기에 따른 주산기 예후에 관한 연구. *대한주산회지* 2004; 15: 369-7817.
- 최석주, 양순하, 최성진, 서용수, 김영아, 노정래 등. 산전 부신 피질 호르몬 다회 투여요법이 조산아의 예후에 미치는 영향에 대한 비교 연구. *대한산부회지* 2002; 45: 1903-11.
- Strong TH Jr. Amnioinfusion with preterm, premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 1992; 19: 399-409.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000. p450-1.
- Gamer A. International classification of retinopathy of prematurity. *Pediatric* 1984; 74: 127-33.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
- Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982; 145: 1-8.
- Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 775-82.
- Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 875-9.

30. Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 126-30.
31. Ramsey PS. Immediate delivery versus expectant management of women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 30 and 36 weeks gestation: a meta-analysis. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(suppl 2): 796.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG committee opinion 210. Washington DC: ACOG; 1998.
33. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-8.
34. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
35. 김태중, 김우영, 유진경, 황종대, 양순하, 이제호 등. 조기양막파수 임신부에서 Dexamethasone 다회 투여가 임신부 및 신생아의 주산기 결과에 미치는 영향. *대한산부회지* 2000; 43: 1646-51.

---

「국문초록」

**목적:** 만삭전 조기 양막 파열 환자에서 분만시 임신 주수에 따른 신생아 합병증의 발생 빈도를 분석하고, 보존적 치료가 유용한 최적 분만시 임신 주수의 경계를 분석하고자 하였다.

**연구 방법:** 1996년 1월부터 2005년 8월까지 임신 24-34주 사이에 조기 양막 파열이 발생하여 보존적 치료를 받던 중 임신 30주 이후에 분만한 임신부 229명을 대상으로 하였다. 분만 시 임신 주수가 30<sup>±0</sup>~30<sup>±6</sup>주인 임신부를 제 1군, 31<sup>±0</sup>~31<sup>±6</sup>주를 제 2군, 32<sup>±0</sup>~32<sup>±6</sup>주를 제 3군, 33<sup>±0</sup>~33<sup>±6</sup>주를 제 4군, 34<sup>±0</sup>주 이후를 제 5군으로 각각 분류하여 각 군간 신생아 합병증의 발생 빈도의 차이를 후향적으로 고찰 및 분석하였다. 통계학적인 분석은 Cochran-Mantel-Haenszel 검정 및 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 신생아 합병증의 발생 빈도의 차이가 가장 큰 분만시 임신 주수의 경계는 최소 유의 확률 방법을 통해 결정하였다.

**결과:** 입원시 평균 임신 주수는 31.6±2.1주였으며 분만시 평균 임신 주수는 32.7±1.4주였다. 주요 신생아 합병증의 발생빈도는 각 군간 유의한 차이를 보였고 제 1군에서 제 5군으로 갈수록 감소하는 경향을 보였다. 다변량 분석에서도 분만시 임신 주수의 증가는 주요 신생아 합병증의 발생 빈도의 감소와 독립적인 연관이 있었다. 주요 신생아 합병증의 빈도의 변화가 가장 큰 경계 값은 임신 32<sup>±0</sup>주이다.

**결론:** 만삭전 조기 양막 파열에서 보존적 치료의 최적 분만 시 임신 주수 경계는 임신 32주로 추정된다.

**중심단어 :** 조기 양막 파열, 분만시 임신 주수, 기대 요법, 주산기 예후

---