

# 산전 부신피질 호르몬 다회 투여가 조산아 예후에 미치는 영향

인제대학교 의과대학 산부인과학교실

노지현 · 고재환 · 김용봉

## The Effect of Multiple Course of Antenatal Corticosteroid Therapy on Outcome in Preterm Neonates

Ji Hyun Noh, MD, PhD, Jae Whoan Koh, MD, PhD, Yong Bong Kim, MD, PhD

Department of Obstetrics & Gynecology,  
Inje University College of Medicine, Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

**Objectives:** The purpose of this study was to evaluate the effect of single or multiple course of antenatal corticosteroid therapy on preterm neonatal outcome.

**Methods:** We evaluated retrospectively the pregnancy and neonatal outcome of 97 singleton pregnancies delivered between 24 weeks of gestation and 33 weeks 6 days of gestation from 2005 to 2008. The patients were divided three groups by antenatal corticosteroid treatment. The first group is non-user group, the second group is single course group, the third group is multiple course group. Neonatal morbidities were compared between each group.

**Results:** Fifty-eight patients were included in steroid non-user group, 33 patients in single course group and 6 patients in multiple course group. Perinatal mortality and morbidity were similar in each group. In single course group and multiple course group, there was significantly decreased respiratory distress syndrome (22%, 6.06%, 0%  $p=0.048$ ).

**Conclusions:** Multiple antenatal corticosteroids decreased neonatal respiratory distress syndrome significantly. But there were no difference in other neonatal outcomes.

**Key words:** Antenatal corticosteroid, Preterm labor, Perinatal morbidity, Multiple course, Respiratory distress syndrome

## 서 론

조산은 향후 신생아의 유병률과 관계된 것으로 궁극적인 치료의 목적은 분만을 지연시켜 임신부와 신생아의 합병증 및 유병률을 감소시키는데 있다. 현재 조기 진통의 치료로 자궁수축억제제 등 여러 가지 방법이 행해지고 있으나 그 치료 효과가 명백히 증명된 것은 많지 않다. 그럼에도 태아의 폐 성숙 촉진제로 산전 부신피질

호르몬 투여는 신생아 호흡 곤란 증후군, 뇌실내 출혈 및 사망률을 50% 이상 감소시키는 것으로 보고되었다.<sup>1-4</sup> 산전 부신피질 호르몬이 폐성숙을 촉진시킨다는 결과는 1972년 Liggins 와 Howie에 의해 처음 보고되어,<sup>2</sup> 이 후 많은 연구가 있었으며 1994년과 2000년 National Institute of Child Health and Development (NICHD)의 Consensus Development Conference에서 조산의 위험이 있는 산모에게 산전 부신피질 호르몬 단일 투여를 권고하였다.<sup>3,4</sup>

산전 부신피질 호르몬 투여는 투여 후 7일 이내까지 그 효과가 지속되는 것으로 알려져 있으며,<sup>5,6</sup> 과거에는 부신피질 호르몬 투여 후 7일 이상이 경과하여 분만이

접수일 : 2009. 11. 20.  
주관책임자 : 김용봉  
E-mail : ttnii@hanmail.net

\* 이 연구는 2006년 인제대학교 학술 연구비에 의해 지원되었음.

이루어지면 호흡곤란증후군에 대한 예방 효과가 감소하기 때문에 일주일 간격으로 반복 투여되었다.<sup>7</sup> 그러나 반복 투여 하는 경우 태아의 체중과 두위 감소 등 성장 장애를 일으키는 문제점이 제기되었다.<sup>8-10</sup> 이 후 부신피질 호르몬의 다회 요법과 일회 용법의 효용성을 비교하고자 하는 연구가 시행되었고 노 등의 연구에 의하면 다회 요법의 경우 조산의 위험이 있는 임신부에서 신생아 호흡곤란 증후군을 비롯한 신생아 합병증의 이환이 감소된 것을 알 수 있었다.<sup>11</sup> 그러나 Banks 등은 다회 요법과 단일 요법의 효용성 차이가 없고 오히려 3회 이상의 투여는 신생아 폐질환 및 사망률 증가와 관계가 있다고 하였다.

본 연구는 산전 부신피질 호르몬 일회 요법과 다회 요법이 조산아의 예후 및 신생아 호흡곤란 증후군에 미치는 영향을 알고자 시행되었다.

## 연구 대상 및 방법

2005년 1월부터 2008년 12월까지 본원 산부인과에서 분만한 임신 24주 0일에서 33주 6일까지의 산모와 신생아 97명을 대상으로 하였다. 입원 시 진단은 조기 진통, 조기 양막 파수, 전자간증, 전치태반으로 인한 출혈, 태반 조기 박리 등이었고 산모가 내과적 질환이 있거나 다태임신 등의 경우는 제외시켰다.

부신피질 호르몬 투여는 그 사용 유무에 따라 사용군과 비사용군으로 나누었으며 사용군은 일회 사용과 다회 사용군으로 다시 분류하였다. 본원에서는 Dexamethasone 5 mg을 12시간 간격으로 4회 근주 투여하는 것을 1회로 간주하였으며 불완전하게 투여되거나 투여 후 24시간 내에 분만하는 경우를 제외시켰다.

산모의 연령, 분만력, 입원 적응증, 입원 시 입원 주수, 분만 시 입원 주수, 입원 후 분만까지의 기간, 분만 방법, 용모막염의 유무와 신생아의 입원 기록과 퇴원 기록을 토대로 출생 시 입원 주수, 출생 체중, 두위, 복위, 저체중아 여부, 1분과 5분의 아프가 점수, 신생아 사망, 중환자실 입원 일 수, 인공 호흡기 치료 유무, 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지 폐 이행성증, 뇌측실부 백질 연화증, 뇌실내 출혈, 조산아 망막증, 괴사성 장염, 신생아 패혈증, 심초음파 소견 등을 조사하였다.

모든 대상 환자를 비사용군과 일회 사용군, 다회 사용군으로 구분하여 호흡 곤란 증후군과의 연관성 및 예후를 비교하였다. 통계학적 검사는 SPSS statistical software (SPSS, Chicago, USA)를 사용하여 ANOVA 및 Pearson Chi-square test를 사용하였다. 연속형 변수는 일원성 분산 분석 (one way analysis of variance)을 통해 세 군간의 차이를 검정하였고 세 군간의 연속형 변수의 증감과 범주형 변수의 증감 경향은 각각 Jonckheere-Terpstra test와 Linear-by-Linear association을 사용하였으며  $p$ 값이 0.05 미만인 경우

Table 1. The comparison of clinical characteristics of each group

	Non-user (n=58)	Single-course (n=33)	Multiple course (n=6)	$p$
Age (year, mean $\pm$ SD)	31.1 $\pm$ 3.9	30.7 $\pm$ 3.7	32.8 $\pm$ 5.2	.472
Nulliparity	33 (56.9%)	18 (54.5%)	0 (0%)	.028 <sup>†</sup>
Indication for admission				
Preterm labor	26 (44.8%)	29 (87.9%)	3 (50%)	<.001 <sup>‡</sup>
PROM	24 (41.4%)	3 (9.1%)	3 (50%)	.003 <sup>‡</sup>
Other indication	9 (15.5%)	1 (3.0%)	0 (0%)	.118 <sup>‡</sup>
Gestational age at admission (week, mean $\pm$ SD)	31.3 $\pm$ 2.0	30.9 $\pm$ 2.2	29.2 $\pm$ 1.9	.064 <sup>*</sup>

PROM: premature rupture of membrane. \*Jonckheere-Terpstra test,  $p < 0.05$ , <sup>†</sup>Linear by linear association,  $p < 0.05$ ,

<sup>‡</sup>Pearson Chi-square,  $p < 0.05$ .

를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

본 연구의 대상 환자는 총 98명으로 이 중 산전 부신피질 호르몬 투여를 받지 않은 군에 58명, 일회 사용군은 33명, 다회 사용군은 6명이었다. 다회 사용군에서 부신피질 호르몬의 평균 투여는 3.3주기였다. 각군의 임상적 특징을 비교해 보면 산모의 나이는 각각  $31.1 \pm 3.9$ ,  $30.7 \pm 3.7$ ,  $32.8 \pm 5.2$ 세였고 미분만부는 33 (56.9%), 18 (54.5%), 0 (0%)이었으며 입원 시 진단명은 조기 진통이 26 (44.8%), 29 (87.9%), 3 (50%), 조기 양막파수가 24 (41.4%), 3 (9.1%), 3 (50%), 그외 다른 적응증이 9 (15.5%), 1 (3.05%), 1 (0%)이었다. 입원 시 임신주수는  $31.3 \pm 2.0$ ,  $30.9 \pm 2.2$ ,  $29.2 \pm 1.9$ 이었다 (Table 1).

조산아의 임상적 특성은 분만 시 임신주수가 호르몬을 투여하지 않은 군에서  $31.3 \pm 2.0$ 으로 각각의 통계학적 유의성은 없었으며 제왕절개술의 빈도 및 용모양막염의 유병률, 출생시 체중, 두위, 복위, 저체중아의 비율, 아프

가 점수, 신생아 중환자실의 입원 비율 등에서 통계학적 유의성은 보이지 않았으나 인공 호흡기를 치료 받은 경우는 다회 치료 군에서 그 빈도가 없어 통계적 유의성을 보였다 ( $p=0.048$ ) (Table 2).

조산아의 유병률은 각각 신생아 호흡곤란 증후군이 11 (22%), 2 (6.06%), 0 (0%)이었고 기관지 폐 이형성증은 없었으며 뇌측실부 백질 연화증은 각각 3 (5.17%), 1 (3.03%), 0 (0%)이었다. 뇌실내 출혈은 각각 13 (22.41%), 10 (30.30%), 0 (0%)이었고 미숙아 망막증은 38 (65.51%), 20 (60.60%), 3 (50%)이었으며 괴사소장대장염은 비사용군에서만 1 (1.72%)로 나머지 두 군에서는 발생하지 않았으며 신생아 패혈증의 경우 각각 5 (8.64%), 7 (21.21%), 1 (16.66%) 이었다. 각각의 유병률은 유의한 차이를 보이지 않았으나 부신피질 호르몬 다회 사용군에서 신생아 호흡곤란 증후군의 감소는 유의한 감소를 보였고 ( $p=0.048$ ) 비사용군에 비하여 다회 사용군으로 갈수록 더욱 감소하는 경향이었다. 인공 호흡기 치료를 받은 경우에서도 비사용군에 비해 다회 사용군에서 유의한 감소를 보였다 ( $p=0.048$ ) (Table 3).

**Table 2.** The perinatal outcome of the preterm neonates

	Non-user (n=58)	Single-course (n=33)	Multiple course (n=6)	p
Gestational age at delivery (week, mean $\pm$ SD)	$31.3 \pm 2.0$	$31.6 \pm 2.1$	$32.6 \pm 1.6$	.138 <sup>†</sup>
Admission to delivery interval (day, median [range])	0 [0, 3]	4 [2, 16]	22.5 [8, 42]	<.002 <sup>†</sup>
Cesarean delivery	41 (70.7%)	16 (48.5%)	3 (50%)	.047*
Chorioamnionitis	29 (50%)	25 (75.8%)	3 (50%)	.051 <sup>‡</sup>
Birth weight (kg)	$1.7 \pm 0.5$	$1.8 \pm 0.5$	$2.2 \pm 0.4$	.047
Head circumference (cm)	$29.0 \pm 2.3$	$29.5 \pm 2.5$	$30.8 \pm 2.3$	.219
Abdominal circumference (cm)	$23.7 \pm 2.5$	$23.9 \pm 2.9$	$25.7 \pm 1.4$	.203
Small for GA	1 (1.7%)	1 (3.0%)	0 (0%)	
1 min APGAR score < 4	8 (13.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
5 min APGAR score < 7	8 (13.8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Admission for NICU	26 (44.8%)	12 (36.4%)	1 (16.7%)	.167*
Duration of NICU stay (day)	$28.88 \pm 15.75$	$22.5 \pm 16.64$	$28 \pm 0$	.531
Ventilator treatment	11 (22.0%)	2 (6.1%)	0 (0%)	.048*
Neonatal mortality	1 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	.719

GA: gestational age, NICU: neonatal intensive care unit. \*Linear by linear association,  $p < 0.05$ , <sup>†</sup>Jonckheere-Terpstra test,  $p < 0.05$ , <sup>‡</sup>Pearson Chi-square,  $p < 0.05$ .

**Table 3.** The evaluation of neonatal morbidities

	Non-user (n=58)	Single-course (n=33)	Multiple course (n=6)	p
Respiratory distress syndrome	11 (22%)	2 (6.06%)	0 (0%)	.048
Bronchopulmonary dysplasia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Periventricular leukomalacia	3 (5.17%)	1 (3.03%)	0 (0%)	.529
Intraventricular hemorrhage (≥ G1)	13 (22.41%)	10 (30.30%)	0 (0%)	.714*
Retinopathy of prematurity (≥ G1)	38 (65.51%)	20 (60.60%)	3 (50%)	.431
Necrotizing enterocolitis	1 (1.72%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sepsis	5 (8.64%)	7 (21.21%)	1 (16.66%)	.149

\*Pearson Chi-square,  $p < 0.05$ .

## 고 찰

부신피질 호르몬은 태아 폐성숙 촉진에 필수적인 것으로 조산의 위험 산모에게 산전 부신피질 호르몬을 투여함으로써 폐의 구조적인 성숙을 유발한다. Crowley 등은 1990년 처음으로 산전 부신피질 호르몬 일회 투여가 신생아 호흡 곤란 증후군 및 뇌실내 출혈과 신생아 사망률을 감소시키는 것으로 보고하였고,<sup>12</sup> Roberts 등은 생후 48시간 내 괴사성 장염과 패혈증의 감소를 보고하였다.<sup>13</sup>

산전 부신피질 호르몬은 투여 후 24시간에서 1주일까지의 효과가 있는 것으로 1주일 이후 추가적인 치료가 항 후 신생아의 예후를 호전시킬 수 있는지에 대한 명확한 결론은 없는 상태이다. Vermillion 등은 일회 요법과 다회 요법이 신생아 예후에 대한 차이점이 없음을 보고하였고,<sup>14</sup> Peaceman 등도 차이점이 없음을 보고하여,<sup>15</sup> 산전 부신피질 호르몬의 효과가 7일 이상 지속됨을 예측할 수 있었다. 반면 Ring 등은 부신피질 일회 투여 후 분만된 26주에서 34주사이의 신생아 예후가 투여 후 14일 이내와 이후를 비교했을 때 14일 이후에 분만된 신생아에서 인공호흡기 사용과 계면 활성제의 사용이 증가하였음을 보고하였다.<sup>16</sup>

Guinn 등은 2001년 부신피질 호르몬 다회 요법의 안정성과 효용성에 대한 연구로 다회 요법 후 24주에서 32주 사이에 분만된 신생아 502명에서 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지 폐 이형성증, 뇌실내 출혈, 뇌측실부 백질 연

화증, 괴사소장대장염, 신생아 사망 등의 발생 빈도에 차이가 없음을 보고하여 다회 요법을 사용하지 말 것을 권고하였다.<sup>17</sup> 반면 Crowther 등은 982명의 산모에서 신생아 호흡 곤란 증후군이 유의하게 감소하여 계면활성제와 인공호흡기의 사용이 감소함을 보고하였고,<sup>18</sup> 국내에서는 노 등의 연구에서 산전 부신피질 호르몬 다회 투여가 신생아 호흡곤란 증후군을 비롯한 신생아 합병증 이환을 감소시킨다는 보고가 있었다.<sup>11</sup>

이처럼 산전 부신피질 호르몬의 다회 요법에 관한 다른 연구 결과로 조산아 합병증에 미치는 영향에 대해서 명확히 알 수는 없으나 신생아 호흡곤란 증후군의 감소는 다른 유병률과 상관없이 보고되고 있어 그 치료 효용성에 대한 연구가 더욱 많이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 태아의 폐성숙에 대한 산전 부신피질 호르몬 요법이 신생아 예후에 끼치는 영향과 일회 요법과 다회 요법이 어떤 차이를 보이는지 비교 분석하고자 시행되었다. 산모의 임상적 특성은 세 군간의 유의한 차이를 보이지 않았으며 다회 요법의 경우에도 용모양막염 등의 증가 소견은 보이지 않았다. 신생아의 임상적 특징 및 유병률도 신생아 호흡곤란 증후군과 인공호흡기 사용을 제외하면 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다. 다만 본원의 미숙아 망막증의 비율이 높게 나온 이유는 1도 이상의 경우를 모두 포함하였기 때문으로 생각되며 뇌실내 출혈 또한 1도 이상의 경우를 모두 포함하여 비사용군을 비롯한 일회 사용군에서 그 발생률이 높게 나온 것으로 생각된다. 신생아 중환자실의 입원

유무는 현저히 낮게 나왔으나 이는 호흡기를 치료로 하는 경우나 극소체중아의 경우에만 중환자실에서 치료하고 실제 준중환자실에서 나머지 관리를 하기 때문으로 생각된다.

산전 부신피질 호르몬 치료를 받지 않은 산모에 비하여 다회 투여를 받은 산모에서 다른 유병률의 증가 없이 신생아 호흡곤란 증후군의 빈도와 인공 호흡기 사용의 유의한 감소를 보인 점은 ( $p=0.048$ ) 노 등의 연구와 부합하는 결과로 부신피질 호르몬 다회 요법이 신생아의 호흡곤란 증후군 감소와 관련됨을 시사한다고 할 수 있겠다.<sup>11</sup>

본 연구는 무작위 시험이 아닌 의무 기록에 의존한 후향적 연구이므로 이에 따른 한계점이 있을 수 있고 그 표본이 작아서 부신피질 호르몬 다회 요법이 신생아의 합병증을 줄이고 유병률을 감소시키는지에 대한 명확한 결론을 얻기에는 한계가 있으므로 향후 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2002.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 512-25.
3. NIH Consensus Development Panel. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-8.
4. NIH Consensus Development Conference. Antenatal corticosteroids revisited : repeat courses. August 2000.
5. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy : a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
6. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-62.
7. Howie RN, Liggins GC. The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. In:Farrell PM, Avery ME, editor. *Lung development: biological and clinical perspectives*. New York: Academic Press; 1982. p.255-65.
8. Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 163-73.
9. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-21.
10. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannan M, et al. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systemic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 843-9.
11. 조현지, 서은성, 송승은, 정경란, 최석주, 노정래. 산전 부신피질 호르몬 다회 요법이 주산기 예후에 미치는 영향. *대한산부학회지* 2007; 50: 741-750.
12. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG* 1990; 97: 11-25.
13. Robers D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454.
14. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-3.
15. Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P, Grobman WA. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1165-9.
16. Ring AM, Garland JS, Stafeld BR, Carr MH, Peckman GS, Pircon RA. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 457.e1-6.
17. Guinn DA, Atkinson MW, Sullican L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1581-7.
18. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1913-9.

---

「국문초록」

**목적:** 본 연구는 산전 투여한 부신피질 호르몬의 일회 요법과 다회 요법이 신생아 예후에 미치는 영향을 알기 위해 시행되었다.

**연구방법:** 2005년부터 2008년까지 임신 24주에서 33주 6일 사이에 조산된 임신부 97명을 대상으로 부신피질 호르몬 투여 유무에 따라 비사용군과 일회 사용군, 다회 사용군으로 분류하여 신생아의 유병률을 비교하였다.

**결과:** 각 군은 비사용군 58명, 일회 사용군 33명, 다회 사용군 6명으로 임상적 특징 및 신생아 유병률에서 세 군간의 유의한 차이는 보이지 않았으나, 신생아 호흡곤란 증후군과 인공 호흡기 사용의 경우 비사용군에 비하여 다회 사용군에서 유의하게 발생 빈도가 낮음을 알 수 있었다 ( $p=0.048$ ).

**결론:** 산전 부신피질 호르몬 다회 요법은 조산 위험이 있는 임신부에서 다른 유병률 증가 없이 신생아 호흡곤란 증후군 감소와 관련이 있다.

**중심 단어:** 산전 부신피질 호르몬, 조산, 다회 투여, 신생아 유병률, 신생아 호흡곤란 증후군

---