

Expectant management of severe preeclampsia remote from term : Expectation for the best neonatal outcome

아주대학교 의과대학 산부인과학교실

양 정 인

서 론

자간전증은 전체 임신의 약 5~6%를 차지하며¹ 한국 모성 사망의 원인중 세 번째에 위치한다.² 또한 인위적인 미성숙에 의한 높은 주산기 이환 및 사망을 보이는 주요 임상질환임에도 불구하고 자간전증의 발병을 정확히 또는 효과적으로 예측하거나 예방할 수 있는 방법이 없어 현재까지는 분만 및 태반의 제거만이 유일한 치료방법이다. 따라서 자간전증이 발생한 경우에는 적절한분만 시기의 결정만이 모성 및 주산기 예후 향상에 도움이 될 수 있다.

통상 자간전증은 “경증”과 “중증”으로 구분한다. 경증 자간전증은 임신 20주 이후에 발생한 140/90 mmHg 이상의 고혈압 및 1+ 이상의 단백뇨를 보이지만 임상양상은 심하지 않은 경우이며, 중증 자간전증은 새롭게 발생된 단백뇨를 동반한 고혈압에 최소 하나 이상의 일련의 합병증을 보이는 경우이다 (Table 1).³ 이중 조기발생 (early onset)은 일반적으로 임신 34주 이전에 발생한 자간전증을 말한다. 조기발생 자간전증은 점차적으로 모성 상태를 악화시키므로 앞서 말한것처럼 분만이 가장 좋은 치료법이나 조산에 따른 불량한 신생아 예후가 불가피하다. 더불어 지금까지 알려진 바와 달리 자간전증의 엄마에게서 태어난 신생아는 태아 폐성숙의 향상을 보이지 않으며⁴ 분만 전 태아 및 모성 안녕 평가에 새로운 방법이 도입되어 이 분야에서 많은 개선이 이루어지고, 스테로이드제제를 사용하여 태아 폐성숙을 도모하는 것이 신생아 예후 향상의 지름길임이 밝혀진 이후로⁵ 질환의 발생과 더불어 스테로이드치료가 끝나는 48시간 후 바로 분만으로 이어지는 적극적인 (aggressive 또는 interventionist care) 전통적 치료법의 중증 자간전증에서도 안정적인 태아 및 산모의 상태를 보이는 경우에는 스테로이드 치료가 완전히 끝나는 48시간 이후에도 분만시기를 미루는 기대요법 (expectant care)을 사용하게 되었으며 이는 점차 늘고있는 추세이다.⁶⁻⁸ 그러나 반드시 명심해야 할 것은 기대요법은 오로지 태아의 예후 향상이 목적이므로 모체의 상황이 악화될 수 있다는 점을 잊어서는 안된다. 따라서 본 논문에서는 기대요법의 긍정적인 면을 중심으로 기대요법을 기대하기위한 환자군의 결정, 예상위험도 및 치료에 대해 알아보기로 하였다.

본 론

기대요법은 앞서 말한바와 같이 주산기 예후의 향상이 주된 목적이나 모성측 주요 합병증의 발생도 매우 중요하다. 따라서 기대요법을 고려할 때에는 첫째 주산기예후를 향상시킬 수 있는 가장 중요한 인자인 분만당시의 임신주수, 둘째 비록 매우 다양한 스펙트럼을 나타내므로 모니터링이 쉽지 않으나 실제 발생가능한 모성측 합병증인 기대요법 도중 HELLP증후군의 발생, 자간증, 태반조기박리, 범발성 혈관 내 응고장애, 폐부종, 뇌출혈, 신부전, 모성사망 등을

Table 1. Criteria for the diagnosis of severe preeclampsia

Criteria	Definition
Symptoms	
Symptoms of central nervous system dysfunction	Subjective complaints of blurred vision, scotomata, altered mental status, and/or severe headache
Symptoms of liver capsule distention or rupture	Subjective complaints of persistent right upper-quadrant and/or epigastric pain
Signs	
Blood pressure criteria	Sitting blood pressure ≥ 160 mm Hg systolic and/or ≥ 110 mm Hg diastolic on 2 separate occasions at rest at least 6 hours apart
Eclampsia	Generalized seizures and/or unexplained coma in the setting of preeclampsia and in the absence of other neurologic conditions
Pulmonary edema or cyanosis	Excessive fluid accumulation in the lungs
Cerebrovascular accident (stroke)	Acute loss of brain function (as evidenced by focal neurologic signs, altered mental status, and/or coma) because of a disturbance in the vasculature that supplies blood to the brain
Cortical blindness	Partial or total loss of vision in a normal-appearing eye that is caused by damage to the visual region of the occipital cortex
IUGR ^a	Estimated fetal weight <5th percentile for gestational age or <10th percentile for gestational age with evidence of fetal compromise (oligohydramnios, abnormal umbilical artery Doppler velocimetry)
Laboratory findings	
Proteinuria	>5 G per 24 hours or $\geq 3+$ on 2 random urine samples that are collected at least 4 hours apart
Oliguria and/or renal failure	Urine output <500 mL per 24 hours and/or serum creatinine >1.2 mg/dL
HELLP syndrome	Evidence of hemolysis (abnormal peripheral smear, total bilirubin >1.2 mg/dL, lactate dehydrogenase >600 U/L), elevated liver enzymes (alanine aminotransferase >70 U/L, lactate dehydrogenase >600 U/L), and low platelets (<100,000 platelets/mm ³)
Hepatocellular injury	Serum transaminase levels $\geq 2 \times$ normal
Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm ³
Coagulopathy	Prolonged prothrombin time (>1.4 seconds), low platelet count (<100,000 platelets/mm ³), and low fibrinogen (<300 mg/dL)

^a In 2000, IUGR was excluded from the criteria for the diagnosis of severe preeclampsia by the NHBP in Pregnancy Working Group, but it remains as a criterion for the diagnosis of severe preeclampsia as defined by the ACOG (Norwitz ER. & Funai EF, 2008)

포함한 모성 합병증 고려, 셋째 자궁내 태아발육지연 동반 여부 등의 부수적 요인들을 고려하여야 하므로 각각에 대하여 살펴보기로 하겠다.

1. 24주 이전에 발생한 조기발생 자간전증

이 시기에 발생한 자간전증의 모성 및 신생아 예후에 대한 연구는 많지않아 제한적이나 일반적으로 매우 실망스러운 주산기예후를 가진다. 산모와 태아 양측 모두에게 높은 이환 및 사망을 보인다. Gaugler-Senden 등이 발표한 2006년도 26예의 연구에서 비록 자간전증이 발생한 시점에서 약 24일 간의 임신기간을 연장하여 27~29주에 태어난 생존신생아 5예에서 영구장애훈을 동반하지는 않았으나 1예의 모성사망을 포함한 65%의 산모에서 하나 이상의 중증 합병증과 82%의 주산기사망을 나타냈다고 하였다.⁹ 2007년도에 55예를 대상으로 발표한 Sezik 등의 연구에서도 역시 평균 4.8일의 입원 후 임신기간 연장이 이루어졌으나 1예의 신생아사망을 포함한 53예의 주산기사망이 있었으며 생존 2예의 신생아에서도 인지 및 운동발육지연을 보였다. 하나 이상의 중증 모성 합병증은 15예에서 나타났다.¹⁰ 1985년 Sibai등은 60예를 대상으로한 연구에서 전체 주산기사망 87% 및 모성 합병증 약 20%,¹⁰ 같은 저자에 의한 1990년의 연구에서¹¹ 임신중단을 택한 10예는 비록 100%의 주산기사망률과 0예의 모성합병증을 보인 반면 기대요법을 택한 15예는 1예의 생존아 및 4예에서 하나이상의 중증 모성합병증을 나타냈으므로 약 20년이 지난 최근의 연구와 비교하였을때 기대요법의 주목적을 향상시키지는 못한다.

2. 25주 이후의 조기발생 자간전증

일반적인 기대요법의 대부분을 차지하는 임신시기이다. 즉각적인 분만이 필요한 경우 (Table 2)¹²를 제외하고 72편의 발표된 논문을 분석한 2009년도¹³의 연구 (4,650예)에서 34주 이전에 발생한 조기발생 중증 자간전증의 분만은 조절이 안되는 고혈압등과 같은 모성측 원인이 40%, nonreassuring fetal heart rate와 같은 태아측 원인이 36%, 양측 모두의 원인으로 분만을 한 경우가 9%였으며 34주에 분만한 경우가 약 16%였다. 평균 임신 연장기간은 7.7일 (중앙값)과 11.3 (평

Table 2. Maternal and fetal features for expeditious delivery or temporizing management in early onset severe preeclampsia

Expeditious delivery	Expectant management
Uncontrolled severe hypertension (persistent diastolic blood pressure >110 mmHg despite maximum doses of two antihypertensive medications)	Controlled hypertension
Pulmonary edema	Proteinuria of any amount
Recurrent eclampsia	Eclampsia ^a
HELLP syndrome with persistent epigastric pain or right upper quadrant tenderness	HELLP syndrome without epigastric pain or right upper quadrant tenderness
	Reassuring fetal heart rate monitoring
	Ultrasound evidence of continuing fetal growth
	Positive umbilical artery end-diastolic flow
Placental abruption	
Persistent severe headache or visual changes	
Repetitive late or severe variable decelerations	
Ultrasound estimated weight \leq fifth percentile and no evidence of growth for 1–2 weeks	
Reversed umbilical artery end-diastolic Doppler flow velocities	

^a Majority of seizures occurs before hospital admission. After successful stabilization expectant management under close surveillance can be considered.

(Bolte AC, et al., 2001)

군)이었으며 이중 48시간 이내 분만한 경우가 전체의 13.7%, 7일 이내에 분만한 경우는 64.1%, 7일 이후에 분만한 경우는 36.2%였다.

모성 합병증을 살펴보면 모성사망은 없었으며 중증 모성합병증중 고혈압성 뇌증은 3% 미만, 자간증, 뇌졸중, 투석 이 필요한 신부전, 폐부종, 피막하간혈종, 범발성 혈관 내 응고장애등은 모두 5% 미만이었다.

주산기사망은 1,000출생아당 125로 역시 높았으나 주로 신생아사망에 기인하였다. 가장 많이 분만한 임신주수는 31~32주였다. 주산기 이환을 살펴보면 분만한 대부분의 신생아는 중환아실로 입원하였으며 주산기 가사는 약 16%에서 발생하였고 전체 분만한 신생아의 82%는 심각한 장애를 동반하지는 않았으며 이중 운동지연 (4% 미만), 인지지연 (12% 미만), 심한 시/청각장애는 5% 미만이었다.

적극적 치료군의 임신기간연장은 최대 3일이었으며 기대요법군에 비해 약 2주 정도 분만시기가 앞당겨졌다. 모성 측 합병증으로는 모성사망은 없었으며 주산기예후는 사산아율은 양군에서 비슷하였으나 신생아 사망은 적극적 치료 군에서 12.5%로 3.4%의 기대요법군에 비해 높았다.

3. HELLP증후군 발생 시

기대요법군에서 6.3%의 높은 모성사망을 보이며 중증 합병증 비율도 높아 자간증 15%, 뇌일혈 6%, 피막하간출혈 6%, 혈액응고장애 21%가 보고되었다. 태반조기박리 발생은 7% 미만이었다. 임신기간의 연장은 약 5일 정도였고 역시 높은 주산기사망을 보여 1,000출생당 141이었다.¹²

적극적 치료군에서는 모성 사망은 없었으며 태반 조기박리의 발생비율도 대기요법군에 비해 낮았으며 분만까지의 시간은 3시간 (중앙값) 이었다.¹³ 따라서 현재 HELLP증후군의 경우 기대요법이 권장되지 않는다 (Table 3).³

4. 자궁내 태아발육지연이 동반된 경우

자궁내 태아발육지연이 동반된 조기발생 중증 자간전증에서의 기대요법은 아직까지는 의견이 여러 가지이다. 실제 분만이 태아측 이유로 이루어진 경우가 발육지연군에서는 57%이며 발육지연이 없는 군에서는 39%, 실제 임신 기간의 연장은 약 3.1일 정도로 짧고 발육지연군의 85.7%에서 1주 이내에 분만을 하게 되므로 대기요법의 장점이 적기 때문에 여겨진다.¹⁴ 그러나 2005년 96예¹⁵의 발육지연군을 대상으로 한 연구에서는 주산기예후는 발육지연보다 분만 당시의 임신주수에 의해 결정되므로 기대요법 중 30주 이후에 분만시키는 것을 권유하고 있다. 2007년 58예의¹⁶ 연구는 태아사망의 빈도가 올라간다고 하였다. 그러나 현재까지는 양수과소증과 동반된 조기발생 중증 자간전증 발육지연군을 비롯한 더욱 많은 예를 대상으로 한 전향적 연구가 필요하다.

Table 3. Recommended expectant management of severe preeclampsia

Criteria	Is it reasonable to offer expectant tx?
Symptoms	No
Blood pressure criteria	Yes
Eclampsia	No
Pulmonary edema	No
Cerebrovascular accident	No
Cortical blindness	No
IUGR	Yes
Proteinuria	Yes
Oliguria and /or renal failure	No
HELLP syndrome	No
Hepatocellular injury	No
Thrombocytopenia	No
Coagulopathy	No
GA < 25weeks	No

(Norwitz ER. & Funai EF, 2008, modified)

Table 4. Main diagnostic criteria of the HELLP syndrome

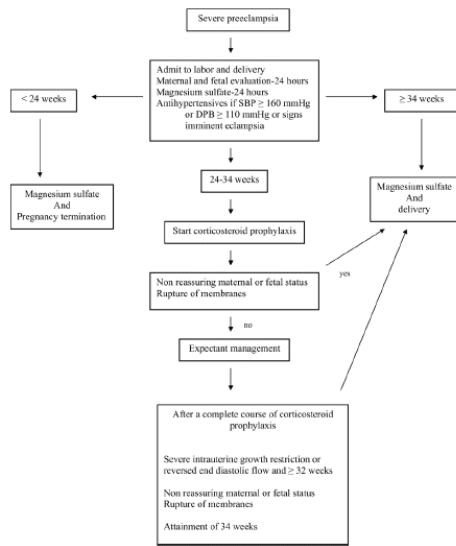
HELLP class	Tennessee Classification	Mississippi classification
1	Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L	Platelets $\leq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
2		Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ $\geq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
3		Platelets $\leq 150 \cdot 10^9/L$ $\geq 100 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L

5. 모성 감시 및 태아감시

일단 조기발생 중증 자간전증이 의심되는 임신부는 3차병원에서의 입원이 필요하다.¹⁷ 그후 진단검사결과에 따라 HELLP증후군을 판별한 후 임상 경과 등을 종합하여 (Table 4) 대기요법 또는 적극적 치료군의 여부가 결정된다. 혈압의 모니터링은 조기 발생 자간전증 산모의 필수 체크 항목이며 자동화된 혈압계는 추천되지 않는다. 통상 시행되는 혈액검사는 헤모글로빈, 헤마토크리트, 혈소판수, 혈중 요산과 크레아티닌치수, 간기능검사이다. 특히 증가된 헤모글로빈과 헤마토크리트는 농축된 혈액상태를 반영하므로 자간전증의 정도와 비례한다. 또한 말초혈액도말검사도 필요하며 혈소판감소의 정도, 요산과다, 혈중 크레아티닌치 증가 역시 자간전증의 정도와 비례한다. Aminotransferase, lactic acid dehydrogenase등의 증가 여부도 살펴보아야한다. 비록 24시간 요검사에서 5 g이상의 단백뇨가 검출되는 소견은 명백한 중증 자간전증을 의미하지만 기대요법 시 불량한 모성 또는 태아예후를 의미하지는 않는다. 혈액응고검사 (prothrombin time, partial thromboplastin time), 범발성 혈관내 응고장애검사 (fibrinogen, D-dimer 등)도 시행하여야 하며 haptoglobin측정도 의미있는 결과를 얻을 수 있다. 임상양상에 따라 날마다 또는 하루간격으로 시행한다. 그 외 심한 불응성의 궤뇨, 고혈압, 폐부종이 있을 경우 폐동맥도관 삽입이 유용하다.

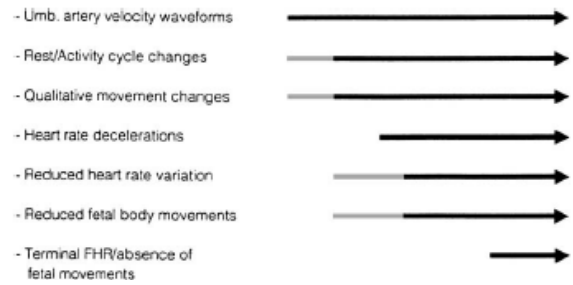
물론 두통, 시력장애, 오심, 구토 및 우상복부통증 등의 증상, 슬개건반사 항진 등이 나타나는지 주기적으로 (4시간

양정인. Expectant management of severe preeclampsia remote from term : Expectation for the best neonatal outcome



(Haddad B & Sibai BM, 2009)

Fig. 1. Algorithm for management of women with severe preeclampsia remote from term



(Bbeckdem DJ. 1989)

Fig. 2. Suggested rank order of changes in heart rate and behavioral patterns with progressive deterioration

마다) 살펴보아야 한다.

기대요법 중 태아감시는 태아성장, biophysical profile (양수양측정, 태아심박동, 태아호흡, 태아움직임, 태아긴장도) 및 자궁동맥과 제대동맥 도플러검사를 시행한다. 이중 전자태아감시는 일반적으로 급성태아긴박 상황을 주로 의미하며 나머지 태아성장, 양수감소, 비정상적 도플러파형은 만성 태아상황을 반영한다. 따라서 전자태아감시장치는 태아 긴박을 알아보는데 유용하지만 임신 주수에 따라 보이는 패턴이 다르므로 결과 해석 시 이 점을 주의하여야 한다. Baseline FHR (fetal heart rate) 분당 100회 미만, 45분 이상 검사 시 accelerations이 없는 경우, 감소되거나 없는 FHR variability, repetitive deceleration 등이 유의 소견이다.¹⁷⁾

Biophysical profile은 다른 단일 평가인자에 비해 태아 상태의 예측에 있어서 보다 향상된 정확도를 보이며 이중 양수 양측정, 태아움직임, FHR 패턴이 더욱 의미있는 구성요소이다.

제대동맥 도플러검사 시 비정상적 소견은 자궁태반순환 능력의 감소를 의미하며 초기에 나타나므로 전자태아감시장치 소견에 앞선다 (Fig. 2).¹⁸⁾ 특히 end diastolic velocity가 있는 경우보다 end diastolic velocity가 없거나 역전된 경우에 같은 임신주수라 할지라도 주산기사망이 의미있게 높아지므로 이러한 소견을 보이는 경우에는 기대요법보다는 분만이 권유된다.¹⁹⁾

결론

조기발생 중증 자간전증의 기대요법은 오로지 신생아측면에서의 주산기예후를 향상시키기 위함이다. 실제 기대요법은 신생아 사망과 합병증을 의미있게 감소시키므로 잘 선택된 대가요법군의 주산기 예후는 매우 고무적이다. 그러나 그 과정에서 임신부의 임상경과가 나빠질수 있으므로 모성과 신생아 결과 사이의 균형을 잘 이루는 것이 가장 중요하다. 전통적인 조기발생 중증 자간전증의 치료는 즉각적인 분만이었으나 입원 첫 48시간 내에 모성 난연에 대한 선입관없이 주의깊게 선택된 환자군에서 사려깊은 선별과정을 거친다면 보다 좋은 기대요법의 결과를 얻을수 있다.

참고문헌

1. American College of Obstetrics and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia:ACOG Practice Bulletin No.:33. Obstet Gynecol 2002;99:159-67.
2. 산과학 제4판 대한산부인과학회, 군자출판사 p.7
3. Norwitz ER, Funai EF. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: hope for the best, but expect the worst. Am J Obstet Gynecol 2008;199:209-12.
4. Schiff E, Friedman SA, Mercer M, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1096-1101.
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. Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 1994;84:626-30.
7. Odendaal HJ, Hall DR, Grove D. Risk factors for and perinatal mortality of abruptio placentae in patients hospitalised for early onset severe preeclampsia. J Obstet Gynecol 2000;20:358-64.
8. Hall DR, Grove D, Carstens E. Early preeclampsia:what proportion of women qualify for expectant management and if not, why not? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;128:169-74.
8. Gaugler-Senden IPM, Huijssoon AG, Visser W, Steegers EAP, de Groot CJM. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation Audit in a tertiary referral center. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;128:216-22.
9. Sezik M, Ozkaya O, Sezik HT, Yapar EG. Expectant management of severe preeclampsia presenting before 25 weeks of gestation. Med Sci Monit 2007;13:523-7.
10. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Spinatto JA, Anderson GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. Am J Obstet Gynecol 1985;152:32-7.
11. Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet Gynecol 1990;163:733-8.
12. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:8-20.
13. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Cote AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term:a structured systematic review. Hypertens Pregnancy 2009;1:1-36.
14. Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castro LC. Expectant management of severe preterm preeclampsia:is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? Am J Obstet Gynecol 2000;183:853-8.
15. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? Am J Obstet Gynecol 2005;192:1119-25.
16. Haddad B, Kayem G, Deis S, Sibai BM. Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction? Am J Obstet Gynecol 2007;196:237-11.
17. Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe preeclampsia. Semin Perinatol 2009;33:143-51.
18. Geijn HP. Antepartum assessment of fetal condition by means of cardiotocography. Curr Obstet Gynecol 1997;7:87-92.
19. Bekedam DJ. Fetal heart rate and movement patterns in growth retardation (thesis). Groningen:RUG, 1989.
20. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet 1994;344:1664-8.