

Which Tocolytics? When to Use It?

Jong-Woon Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

A number of agents have been used as suppressing uterine contractions. It includes include beta agonists, calcium channel blockers, oxytocin receptor antagonists, magnesium sulfate, prostaglandin synthetase inhibitors, and nitric oxide donors. But there is no agent which has the effect of a clear reduction in perinatal or neonatal mortality or neonatal morbidity. This review summarises evidence about the effectiveness and safety of tocolytic drugs which is currently used for treatment of preterm labor.

Key words: Tocolytics, Preterm labor

서론

조산(preterm birth)은 37주 미만에 분만하는 것으로 신생아의 생존 뿐만 아니라 향후 전체적인 삶의 질과도 연관되어 있을 만큼 중요하다.¹ 조산이 발생하는 원인으로는 크게 두 가지로 분류되는데, 첫째는 태아나 산모에게 위험이 되는 내과적 또는 산과적 합병증으로 인하여 만삭 전에 분만을 시키는 것이고, 둘째는 조기진통이나 만삭전 조기양막파열의 결과로 발생하는 것이다. 조산의 원인 중 많은 부분을 차지하는 조기진통의 치료가 중요하며, 자궁수축을 억제하기 사용되는 약제들의 효과 및 안정성에 대한 많은 연구가 보고되고 있다.

본론

1. 조기진통의 진단

자궁 경부의 개대 또는 소실을 동반한 규칙적인 자궁수축이 있을 때 임상적으로 조기진통을 진단한다. 하지만 이

러한 진단 기준은 자궁수축으로 인한 조산의 실제 발생률과 연관시키면 민감도와 특이도가 감소한다. 조기진통을 가진 환자의 30%에서 저절로 진통이 없어지고, 조기진통으로 입원한 환자의 50%가 만삭분만을 하기 때문이다.^{2,3}

분만(Parturition)은 자궁근육 및 자궁경부의 분자학적 변화와 밀접한 관련이 있다. 임상적으로는 산전검사서 쉽게 발견할 수가 없기 때문에, 자궁의 수축 및 자궁경부의 개대, 숙화, 길이 감소 등을 검사하지만 이들 또한 분만 과정을 정확히 반영하지는 못한다.⁴ 최근에는 태아 파이프넥틴과 같은 생화학적 지표와 초음파를 이용한 자궁경부 길이 측정 결과가 분만을 예측하는데 도움을 주고 있다.^{5,6}

2. 조기진통의 치료

조산에서 가장 흔하게 동반되는 것이 자궁수축이며, 임상적으로 자궁수축이 분만 과정의 시작이라는 가정하에 조기진통의 치료는 자궁수축을 멈추게 하는데 초점이 맞춰져 있다. 자궁수축 억제제(tocolytic agent)로는 1980년에 ritodrine이 미국 식약청에서 승인을 받은 이후로 ritodrine

Received: 2012. 1. 13. / Revised: 2012. 2. 18. / Accepted: 2012. 2. 24.

Corresponding author: Jong-Woon Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-190, Korea

Tel: +82-62-220-6379 Fax: +82-62-227-1637

E-mail: jwkimmd@jnu.ac.kr

Copyright © 2012. Korean Society of Maternal Fetal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

과의 비교 연구를 통해 많은 약제들이 개발되고 있다. 자궁 수축 억제 치료를 받은 조기진통 환자들의 80% 이상에서 24시간에서 48시간 정도의 분만 지연의 효과가 있지만,⁷ 자궁근육의 활성을 근본적으로 변화시키지 못하므로 자궁수축 억제제는 조기진통의 치료로 한계가 있다.⁴ 그렇지만 조산을 예방할 수 없다 하여도 태아의 폐성숙을 위한 코르티코스테로이드의 투여시간 확보로 신생아에서 호흡장애증후군(respiratory distress syndrome), 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage), 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis), 주산기 사망률의 위험을 감소시키는 데에 큰 기여를 하고 있다.⁸ 또한 신생아의 집중치료가 가능한 상위 의료가판로의 전원에 필요한 시간을 확보하여 준다.

자궁수축을 없애는 메커니즘은 베타작용제, 산화 질소 제제, 황산 마그네슘, 칼슘통로 차단제처럼 세포내 messenger의 생성 또는 변형을 일으키는 것과 프로스타글란딘 합성 효소 차단제와 옥시토신 유사물질처럼 근육 자극제(myometrial stimulants)의 생성이나 활성을 억제하는 약제로 분류할 수 있다. 조산의 예방 목적은 조산으로 인한 신생아 합병증과 사망의 위험을 줄이고자 하는 것이나, 이에 대한 자궁수축 억제제의 효과는 명확하지 않기 때문에 이를 대신하여 임신기간의 연장, 조산의 빈도, 분만시 임신주수 등이 사용되고 있다.⁴

3. 자궁수축 억제제의 사용

1) 자궁수축 억제제 투여로 조산이 예방되는가?

최근 임신 28주에서 32주 사이의 환자 904명을 대상으로 한 위약-대조군 연구에서 자궁수축 억제제 투여 그룹에서 위약그룹보다 48시간 및 7일 이내의 분만을 줄일 수 있다고 보고되었다.⁹

2,800명의 조기진통 환자에게 자궁수축 억제제를 투여하였을 때 전반적으로 24시간, 48시간, 7일 이내 분만의 감소를 보였다(Odds ratio; 0.47, 0.57, 0.60).⁷ 이 중 베타작용제, indomethacin, atosiban은 통계적으로 의미있는 감소를 보였으나 황산 마그네슘은 그렇지 않았다. 또한 어느 자궁수축 억제제도 임신 30주, 32주 및 37주 미만의 조산을 감소시키지는 않았다.

(1) 베타작용제(Beta-adrenergic receptor agonist)

베타작용제의 자궁수축 억제 기전은 세포 내의 adenylyl cyclase가 활성화되어 cAMP가 증가하고 protein kinase

를 활성화시켜 myosin light-chain kinase의 활성화가 감소하여 자궁 근육 수축이 감소하게 되는 것이다.¹⁰⁻¹²

베타작용제를 사용한 17개의 연구를 메타분석하였고, 이 중 11개 연구에서 위약과 비교하였는데 베타작용제의 사용으로 48시간 이내의 분만은 감소하였으나(relative risk [RR] 0.63), 7일 이내의 분만은 감소하지 않았다.¹³

(2) 칼슘통로 차단제(Calcium channel blockers)

칼슘통로 차단제는 세포막을 통한 칼슘의 세포 내로의 유입을 방해함으로써 자궁수축을 억제한다. 12개의 무작위 대조군 연구결과에서 상대위험도(relative risk)를 분석하였는데, 칼슘통로 차단제를 투여한 그룹에서 베타작용제를 포함한 다른 억제제 투여 그룹보다 치료 시작 7일 이내의 분만(RR 0.76)과 임신 34주 미만의 분만(RR 0.83)이 감소하였다.¹⁴

(3) 옥시토신 유사물질(Oxytocin analogue)

Atosiban과 같은 옥시토신 유사물질은 자궁근육과 탈락막에 있는 옥시토신 수용체와 경쟁하여 결합함으로써 세포 내 칼슘 농도를 감소시킴으로써 자궁수축을 억제한다.^{15,16} 그러나 531명의 조기진통 환자를 대상으로 한 위약-대조군 연구에서 28주(RR 2.25) 및 37주(RR 1.17) 미만의 분만에 대하여 두 군 간에 차이가 없었다.^{17,18} 또한 Atosiban을 다른 자궁수축 억제제와 비교하였을 때 자궁수축 억제 효과에 대한 우월성은 입증되지 않았다.¹⁹

(4) 황산 마그네슘(Magnesium sulfate)

황산 마그네슘은 평활 근육내의 효소기능 및 중추신경계를 억제하여 자궁수축을 억제한다.⁴ 그러나 황산 마그네슘 투여 그룹의 조산 예방 효과를 다른 자궁수축 억제제, 위약, 또는 치료를 받지 않은 그룹과 비교하였는데 48시간 이내의 분만, 임신 34주 및 37주 미만의 분만이 모두 두 군 간에 차이가 없었다.^{20,21}

(5) 프로게스테론(Progesterone)

프로게스테론은 임신을 유지시키는데 매우 중요하며, 프로게스테론 길항제를 투여하면 자궁수축이 발생하는 것에서 착안하여, 프로게스테론을 이용한 자궁수축 억제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.²²

조기진통 환자를 대상으로 프로게스테론을 투여한 4개의 연구를 분석하였는데 37주 미만의 분만이 감소하고, 자궁

경부 길이의 감소를 억제하며, 자궁수축의 빈도가 감소하였다. 하지만 피험자 수가 적어 결과를 해석하는 데 주의가 필요하며 아직까지 프로게스테론은 조기진통 환자에서 자궁수축을 억제 목적으로는 추천되지 않는다.²³

(6) 프로스타글란딘 합성효소 억제제(Prostaglandin synthetase inhibitors)

프로스타글란딘 합성효소 억제제는 cyclooxygenase (COX) 효소를 억제하여 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 자궁 근육의 수축을 감소시킨다.

대표적인 약제인 indomethacin과 위약을 비교한 10개의 연구를 분석하였는데 37주 미만의 분만의 감소(RR 0.21), 임신 주수의 연장(평균 3.53주), 출생체중의 증가를 보였다. 또한 다른 자궁수축 억제제와 비교한 연구에서도 37주 미만의 분만의 감소(RR 0.53), 부작용으로 인한 치료 중단율의 감소(RR 0.07)를 보였다.²⁴ 그러나 피험자 수가 적어 결과를 해석하는데 주의가 필요하며, 자궁수축 억제에 대한 효과를 판정하기에는 좀 더 연구가 필요하다.

(7) 산화 질소 제제(nitric oxide donors)

대표적인 산화 질소 제제인 nitroglycerin을 투여한 그룹과 다른 자궁수축 억제제, 위약, 또는 치료를 받지 않은 그룹을 비교한 5개의 연구를 분석하였는데 분만을 지연시키는 효과는 없었다.²⁵

Glyceryl trinitrate 피부 패치를 이용한 연구에서도 48시간 이전 및 37주 미만의 분만에 대한 효과는 없었다.²⁶

2) 자궁수축 억제제의 투여로 주산기 또는 신생아기의 사망 및 이환율을 감소하는가?

자궁수축을 억제함으로써 주산기 사망률을 줄이거나 조산으로 인한 호흡장애 증후군, 뇌실내 출혈 등과 같은 신생아 이환율을 감소시키지는 못한다.⁷ 조산의 방지와 주산기 또는 신생아 이환율을 감소시키지 못하므로 자궁수축 억제제는 코르티코스테로이드 투여나 상위 의료기관으로의 산모 이송을 위한 목적으로 사용되어야 한다.

자궁수축 억제제의 사용으로 치료 시작 7일 이내의 분만을 줄일 수는 있으나 주산기 사망율이나 심각한 신생아 이환율의 감소로 반영되지 않는 이유는 다음과 같다. 첫째 임신주수가 너무 진행되어 임신유치로 인한 이점이 적다는 것이다. 둘째 피험자가 순수하게 조기진통이나 조산의 위험이 있는 환자로서만 구성되지 않았다는 점이다. 셋째 자궁수

축을 억제하여 지연시킨 시간이 코르티코스테로이드 투여나 상위 의료기관으로의 이송 등을 가능하게 하는 이점에 대해서는 분석되지 않았다. 넷째 자궁수축 억제제의 사용으로 태아에게 해로운 상황에서의 임신 연장 등과 같은 부작용 때문에 약제를 투여할 때의 이점이 감소되었다는 것이다.²⁷

(1) 베타작용제(Beta-adrenergic receptor agonist)

베타작용제를 위약 그룹과 비교하였을 때 주산기 및 신생아 사망률, 신생아의 호흡장애증후군 발생에서 두 군 간에 차이가 없었다. 또한 몇몇 연구에서는 뇌성마비, 영아 사망률, 괴사성 장염 등도 차이가 없었다.¹³ 따라서 임신기간이 연장되고 즉각적인 분만이 감소함에도 불구하고 주산기 이환율 및 사망률에서는 차이가 없었는데, 이는 피험자 수 또는 자궁수축 억제 치료의 피험자 포함기준 때문으로 생각되어진다. 임신 34주에서 36주 사이에 분만한 신생아에서는 이환율이 일반적으로 높지 않기 때문에 피험자수가 적을 경우 이환율에 미치는 영향을 분석하기 어렵기 때문이다.⁴

(2) 칼슘통로 차단제(Calcium channel blockers)

칼슘통로 차단제 투여 그룹에서는 다른 약제를 투여한 그룹과 비교하였을 때 부작용으로 인한 치료중단(RR 0.14), 신생아 호흡장애 증후군(RR 0.63), 괴사성 장염(RR 0.21), 뇌실내 출혈(RR 0.59), 및 신생아 황달(RR 0.73)의 발생이 유의하게 감소하였다. 따라서 칼슘통로 차단제는 조기진통 환자에서 자궁수축억제제를 목적으로 다른 약제, 특히 베타작용제보다 먼저 일차적으로 투여를 고려할 수 있다.¹⁴

(3) 옥시토신 유사물질(Oxytocin analogue)

Atosiban을 투여한 위약-대조군 연구에서 두 군 간에 주산기 사망률에서 차이가 없었다.¹⁸ 1년 후 생존율에서는 오히려 atosiban 투여군에서 사망률이 증가하였는데(RR 6.15), 이는 atosiban 투여 군의 피험자가 위약 군에 비해 임신 26주 이전인 환자가 많은 비중을 차지하고 있었고, atosiban에 의한 태아의 vasopressin 수용체 방해로 인해 양수양의 변화, 태아의 요로계 및 폐 발달의 변화로 인한 것으로 알려져 있다.¹⁷ Atosiban이 절박성 조기진통에 대해 영국에서 승인되어 사용중이지만, 임신 기간 중 atosiban에 노출된 태아의 분만 후 장기적인 예후에 대해서는 연구결과가 부족하다.

(4) 황산 마그네슘(Magnesium sulphate)

황산 마그네슘은 다른 자궁수축 억제제에 비하여 신생아 사망률과 주산기 이환율의 감소 효과는 없었다.²⁰ 따라서 조기진통의 목적으로 황산마그네슘의 사용은 권고되지 않고 있다.^{4,28}

최근 다른 Cochrane review에서 산전에 황산마그네슘 치료를 받은 환자 6,145명을 대상으로 한 5개의 연구를 분석하였는데 산전에 황산마그네슘 치료를 받고 태어난 아이에서 뇌성마비(RR 0.68)와 운동 능력 장애(motor dysfunction) (RR 0.61) 의 발생이 감소하였다.²⁹ 그러나 황산마그네슘은 산모에게 홍조, 오심, 구토, 두통 등을 일으키는 부작용은 여전히 남아 있다.

(5) 프로게스테론(Progesterone)

프로게스테론의 사용으로 신생아 이환율과 사망률이 감소하지 않으며, 호흡장애 증후군, 괴사성 장염, 인공호흡기 치료 필요의 빈도는 낮출 수 있을 것으로 보고 있다.³⁰

(6) 프로스타글란딘 합성효소 억제제(Prostaglandin synthetase inhibitors)

프로스타글란딘 합성효소 억제제의 사용으로 인한 신생아 사망률 및 이환율의 감소 등의 효과는 보이지 않았으며, 산모, 태아 및 신생아에 대한 영향은 아직 충분히 연구되지 않았다.

(7) 산화 질소 제제(nitric oxide donors)

Smith 등의 연구에서 nitroglycerin과 위약치료를 받은 그룹의 신생아 합병증을 비교하였을 때 nitroglycerin을 경피 투여받은 그룹에서 신생아 호흡 증후군, 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질 연화증, 괴사성 장염 및 사망 등의 합병증이 적었다(RR 0.29).^{31,32}

3) 자궁수축 억제제의 산모에 대한 부작용

베타작용제를 비롯한 자궁수축 억제제는 산모에 대한 부작용을 가지고 있다. Nifedipine, atosiban 및 프로스타글란딘 합성효소 차단제는 부작용이 적고 베타작용제보다 적은 빈도로 발생하지만, 이들 약제를 서로 비교한 결과는 없다.²⁷

조기진통 환자에서 자궁수축 억제제의 사용이 결정되면 자궁수축 억제 효과가 좋으면서 부작용은 적고 즉각적이면서도 장기적인 효과를 가진 약제를 선택해야 한다.^{33,34}

베타작용제를 위약과 비교하였을 때 일반적인 부작용은 심계항진(38% vs. 4%), 진전(tremor) (39% vs. 4%), 오심 또는 구토(21% vs. 12%), 두통(19% vs. 5%), 흉통(10% vs. 1%), 호흡곤란(14% vs. 3%) 등이 있다.³³ 또한 베타작용제를 투여받은 환자들은 부작용으로 인한 치료 중단이 더 많았고(RR 11.38),³³ 산모 사망과 같은 드물지만 심각하고 중대한 부작용이 베타작용제를 투여한 그룹에서 보고되었다. 폐 부종도 잘 알려진 합병증인데, 갑작스런 수액 공급과 연관이 있다.

다른 자궁수축 억제제들은 부작용이 적게 보고되었는데 칼슘통로 차단제는 아직 위약과의 연구가 없지만, ritodrine과 같은 다른 약제와 비교하였을 때 부작용이 적고(RR 0.32), 부작용으로 인한 치료 중단도 적었다(RR 0.14).³⁵ 대표적인 약제인 nifedipine의 대표적인 부작용은 홍조, 심계항진, 오심, 구토 및 저혈압 등이다.³⁶ 따라서 심장 질환이 있는 환자에서는 사용해서는 안되며, 당뇨나 다태임신일 때는 폐 부종의 위험이 있으므로 주의해서 사용해야 한다.³⁷

Atosiban을 위약과 비교하였을 때 부작용은 오심(11% vs. 5%)만이 유의한 차이를 보였다.⁷ Atosiban을 투여한 환자들은 부작용으로 인해 치료 중단이 더 빈번하였는데, 주된 이유는 주사 부위 반응(injection-site reactions) 때문이었다.¹⁸ 그러나 베타작용제와 비교하였을 때, 부작용으로 인한 치료중단이 더 적었고(RR 0.04), 환자에게 당뇨나 심장질환이 있어도 atosiban을 투여할 수 있는 이점이 있다.

프로스타글란딘 합성효소 차단제는 위약과 비교하였을 때 치료를 중단할 정도의 부작용은 보고되지 않았다.³⁸ 다른 약제와 비교한다면 프로스타글란딘 합성효소 차단제는 부작용으로 인한 치료 중단이 더 적다(RR 0.07).³⁸

황산 마그네슘은 많은 부작용을 보이고 있으며 분만을 지연시키는데 효과가 없으므로 사용하지 않아야 한다.³⁹

여러 약제를 혼합하여 투여하면 부작용 발생 위험이 더욱 커지므로 혼합사용은 피하는 것이 좋으며, 부작용과 관련된 내과적 질환이 있을 때는 투여하지 않아야 한다.³⁴

4) 자궁수축 억제제의 태아 및 신생아에 대한 부작용

태아 또는 신생아에 대한 영향은 명확하게 알려져 있지 않다. 대부분의 약제들이 베타작용제와 비교되었는데 자궁수축 억제제 사용 후 영향에 대한 장기적 추적 관찰에 대한 연구가 필요하다.

칼슘통로 차단제를 사용할 때 다른 약제보다 신생아 호흡장애증후군(RR 0.63), 괴사성 장염(RR 0.21), 및 뇌실

내 출혈(RR 0.59) 등의 발생빈도가 낮으나, 사산이나 신생아 사망률은 차이가 없다.³⁵ Nifedipine은 태반을 통과하지만 태어난 아이에 대한 장기적인 영향에 대해서는 알려져 있지 않다. 고용량을 투여한 동물 실험에서는 태아 및 태반 혈류의 이상과 사지발달의 이상이 발견되었으나,³⁵ 아직 사람에게서 알려진 선천성 기형은 없다.

Atosiban을 베타작용제와 비교하였을 때 신생아 사망률과 이환율은 차이가 없었으나 1,500 g 미만의 출생체중이 증가하였다(RR.1.96).¹⁷ 아직 칼슘통로 차단제와의 비교연구가 없으며 nifedipine과 간접 비교하였을 때 nifedipine이 호흡장애 증후군의 감소가 있었으나, 사망률과 이환율을 비교하기에는 결과가 부족하였다.⁴⁰

프로스타글란딘 합성효소 차단제는 태반을 통과하여 동맥관 조기폐쇄, 폐 고혈압, 지속성 동맥관 개존증, 괴사성 장염 및 뇌실내 출혈 등의 위험성이 있으나, 신뢰할만한 영향을 제시하기에는 아직 연구가 부족하다.^{38,41}

산화 질소 제제를 투여한 그룹에서 다른 자궁수축 억제제를 투여한 그룹보다 흉조, 어지럼증 등의 부작용이 적었으나 두통은 유의하게 증가하였다.^{25,32}

조산을 예방하기 위한 황산 마그네슘의 사용에 대한 많은 연구들에서 태아, 신생 또는 영아 사망과 관련이 있었다(RR 2.82).³⁹

5) 자궁수축 억제제의 선택

자궁수축 억제제의 투여는 다른 합병증이 동반되지 않은 조기진통 산모에서만 고려되어야 한다. 신생아 집중치료가 가능한 의료가관으로의 이송이 필요하거나 및 코르티코스테로이드 투여를 아직 마치지 못한 산모에서는 이점이 있다. 그러나 태아에게 치명적인 기형, 자궁내 감염, 중증 자간전증, 태반조기박리, 안심할 수 없는 태아 상태와 같이 임신을 연장시키는데 금기인 경우에는 사용하지 않아야 한다.

급성 조기진통에서의 치료는 조산을 방지하고자 하는데 초점이 맞추어져 있으며, 비록 조산이 감소하지 않았지만 조기진통 억제제의 투여는 조기진통 환자에서 아직까지 중요한 치료방법이다. 조기진통을 치료하기 위해 자궁수축 억제제를 투여하기 전에는 임신 주수를 정확하게 측정하여야 하며, 조기진통의 병리학적 원인을 밝혀내기 위한 임상적 및 실험실 검사를 반드시 시행해야 한다.

Nifedipine과 atosiban은 치료시작 후 7일까지 분만을 지연시키는 효과가 있는데, 장기간의 추적관찰 결과는 없지

만 nifedipine은 베타작용제에 비해 신생아 예후를 향상시킨다고 보고되었다. Ritodrine과 atosiban은 영국에서 절박 조기진통 산모의 치료제로 승인받아 사용중이다. Nifedipine은 조기진통에 대해 사용이 승인받지 않았지만 구강으로 투여할 수 있다는 점과 값이 저렴하다는 장점이 있다.³⁷

베타작용제는 위약-대조군 연구에서 48시간 이내의 분만을 줄여주지만,³³ 다른 약제보다 조산예방 효과가 크다는 증거는 없다.^{35,39}

칼슘통로 차단제를 다른 약제와 비교한 12개의 연구를 분석한 Cochran review에서 치료시작 7일 이내의 분만과 34주 미만의 분만이 다른 약제에 비해 적었다.³⁵ 이 중 10개의 연구에서 nifedipine이 사용되었고, 8개의 연구에서 투여한 비교 약제는 ritodrine이었는데 칼슘통로 차단제의 투여는 다른 약제에 비하여 치료시작 7일 이내 및 34주 미만의 분만을 감소시켰다.³⁵

옥시토신 유사물질을 베타작용제와 비교한 4개의 연구에서 48시간 이내의 분만 및 7일 이내의 분만은 차이가 없었다.¹⁷ Atosiban과 칼슘통로 차단제의 비교연구는 아직 없지만 nifedipine과 atosiban의 간접 비교하였을 때 통계학적으로 유의하지 않으나 nifedipine이 더욱 48시간 이상 분만을 연장시키는 경향이 있었다.⁴⁰

프로스타글란딘 합성효소 억제제는 베타작용제 또는 황산 마그네슘과의 비교연구에서 37주 미만의 분만을 감소시키는데 효과가 있었다.³⁸ 하지만 임신 제3삼분기에서 NSAIDs의 사용은 동맥관 조기 폐쇄의 위험이 있고,⁴² 위약-대조군 연구에서도 32주 미만의 분만 위험이 감소하지 않으며, 투약 중단 후 분만의 위험이 증가하므로 조산의 위험을 줄이는데 효과적이지 않다.⁴³

산화 질소 제제인 nitroglycerine의 ritodrine, 황산 마그네슘 등과의 비교연구에서 37주 미만의 분만은 감소하였지만 32주에서 34주 사이의 분만은 차이가 없었다.⁴⁴

6145명의 조기진통 환자에서 황산마그네슘을 투여한 후 조산방지에 대한 효과는 없었지만,³⁹ 뇌성마비의 발생이 감소하였다(RR 0.68).²⁹ 따라서 조산의 위험이 있는 산모에서는 뇌성마비의 위험을 줄이기 위해 24시간 동안 황산마그네슘을 투여해야 한다.

6) 자궁수축 억제제의 사용방법

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)에서는 조기진통 억제제로 nifedipine과 atosiban을 추천하고 있다.²⁷

Nifedipine을 자궁수축 억제제의 목적으로 사용할 때 적정 투여량에 대해서는 일치된 의견이 아직 없다. RCOG에서는 최초 용량으로 20 mg을 경구투여하고, 이후 자궁수축 정도에 따라 하루에 3-4차례 10-20 mg의 경구투여를 권고하고 있다.³⁷ 총 투여량이 60 mg을 초과할 경우 두통 및 저혈압과 같은 부작용이 3-4배 증가한다.³⁶

Atosiban은 3단계로 투여하는데 최초 6.75 mg을 1분에 걸쳐 정맥 투여한 후, 3시간 동안 시간당 18 mg을, 이후 시간당 6 mg을 45시간 동안 투여하여 최대 330 mg까지 투여한다.³⁷

7) 자궁수축 억제제의 유지 요법

절박성 조기진통 이후에 자궁수축 억제제 투여의 유지 요법이 효과가 있는지에 관해서는 아직 명확한 결론이 없다.

(1) 베타작용제(Beta-adrenergic receptor agonist)

베타작용제의 경구 투여 효과를 알아보기로 한 13개의 연구를 분석하였을 때, 베타작용제 유지요법 투여 그룹을 위약 또는 황산마그네슘을 투여한 그룹과 비교하였을 때 신생아 중환자실 입원율에서 차이가 없었다. 6개의 연구에서 37주 미만의 분만율, 주산기 사망률 및 이환율도 차이가 없었다. 그러나 빈맥과 같은 부작용은 베타작용제 투여 그룹에서 많이 발생하였으므로 절박성 조기진통 이후 유지요법으로의 베타작용제 투여는 추천되지 않는다.⁴⁵

(2) 칼슘통로 차단제(Calcium channel blockers)

칼슘통로 차단제는 경구로 복용이 가능하고 비용이 적다는 장점이 있어 유지요법으로 유용하다. 한 연구에서 74명의 조기진통 환자에서 nifedipine을 사용하거나 치료를 받지 않은 그룹으로 나누어 37주 미만의 분만을 비교하였으나 차이가 없었다.⁴⁶ 임신 24주에서 34주 사이의 조기진통 산모 71명을 대상으로 시행한 위약-대조군 연구에서도 37주 미만의 분만과 48시간, 1주, 2주, 3주 및 4주 이상의 임신 유지에 있어서 두 군간의 차이가 없었다.⁴⁷ 칼슘통로 차단제를 이용한 절박성 조기진통 이후 조산 예방을 위한 유지요법의 효과는 아직 명확하지 않으며 추가 연구가 필요하다.

(3) 옥시토신 유사물질(Oxytocin analogue)

513명의 조기진통 환자를 대상으로 atosiban을 투여하여 시행한 위약-대조군 연구에서 28주, 32주 및 37주 미만의

분만을 감소시키지 못했으며, 신생아 이환율, 주산기 사망률도 두 군 간에 차이가 없었다.⁴⁸ 아직까지 절박성 조기진통 이후 유지요법으로서 옥시토신 유사물질의 효과는 명확하지 않으며, 향후 신생아 이환율, 사망률, 그리고 장기적인 추적관찰 결과에 대해서도 연구가 필요하다.

(4) 황산 마그네슘(Magnesium sulphate)

422명의 환자를 대상으로 한 4개의 연구에서 황산 마그네슘 유지요법을 시행한 그룹은 치료를 받지 않거나, 위약, 또는 다른 약제를 투여받은 그룹과 비교하였을 때 37주 미만의 분만과 주산기 사망률에서 차이가 없었다. 다른 약제를 투여받은 그룹보다 빈맥이나 심계항진은 적었으나 설사는 더 빈번하였다.⁴⁹ 황산마그네슘 역시 절박성 조기진통 이후 조산을 예방하기 위한 목적으로서의 사용에 대한 효과는 아직 명확하지 않다.

결론

조기 진통이 있는 환자에서 조산 예측이 가능하다면 자궁수축 억제제를 조산이 예측되는 환자에서만 투여하면 될 것이지만, 불행히도 유용한 예측을 제공하는 검사는 거의 없다.⁵⁰⁻⁵⁵ 태아 파이프록틴 측정과 초음파를 이용한 자궁경부의 측정이 조산을 예측하는데 도움을 주지만 비용-효과적 측면에서 정확한 정보를 제공할 수 있는지에 대해서는 명확하지 않다.^{4,50,56}

자궁수축 억제제의 투여는 주산기 및 신생아기의 사망률과 이환율을 감소시키지는 않지만, 조기진통이 있는 환자에서 48시간 이내의 분만과 7일 이내의 분만을 감소시키는 중요한 중요한 효과가 있다. 이로 인해 신생아 중환자 진료가 가능한 곳으로 산모의 이송과 코르티코스테로이드를 투여를 마칠 시간을 확보할 수 있다.

자궁수축 억제제를 선택할 때 안정성과 수축 억제 효과를 고려하여 균형을 조절하는 것이 쉽지 않지만 다음과 같은 가이드라인이 권고되고 있다.

Nifedipine은 베타작용제와 비교하였을 때 경구 투여할 수 있고, 비용이 적게 들며, 신생아 합병증을 감소시키며, 진통의 억제가 필요한 모든 임신 주수에서 사용이 가능하다는 장점이 있어서 자궁수축 억제를 위하여 일차적으로 투여할 수 있다. Nifedipine과 atosiban처럼 분만을 연기시키면서, 산모에게 부작용이 적고, 드물지만 심각한 부작용 발생 가능성이 낮은 약제가 베타작용제나 indomethacin보

다 효과적이다.

임신 32주 이전의 환자에서 nifedipine의 대체 약제가 필요할 때 베타작용제보다 효과적인 indomethacin과 같은 프로스타글란딘 합성효소 차단제를 고려할 수 있다. 그러나 혈소판 기능이상이나 출혈성 질환, 간 또는 신장 부전, 위장관 궤양 질환, 천식 등의 질환이 있을 때는 투여하지 않아야 한다. 또한 임신 32주 이후에는 분만전 동맥관의 폐쇄나 신생아 동맥관 개존증의 위험이 있으므로 역시 투여하지 않아야 한다.

베타작용제는 nifedipine, atosiban 및 indomethacin 등에 비하여 부작용은 흔하지만 비슷한 자궁수축 억제 효과가 있으므로 이들 약제의 대체 약제가 필요할 때 부작용을 주의하며 사용이 가능하다.

자궁수축 억제제의 분만전 투여하고 출생 후 신생아 및 소아에게 미치는 장기적인 성장이나 발달에 대해서는 아직 알려진 바가 확실하지 않으므로 추가적인 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371:261-9.
2. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:211-22.
3. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-4.
4. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;357:477-87.
5. Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella M. Cervical sonography in women with symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:383-96.
6. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:350-9.
7. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94:869-77.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000065.
9. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585-94.
10. Caritis SN, Chiao JP, Kridgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1005-11, discussion 11-2.
11. Caritis SN, Chiao JP, Moore JJ, Ward SM. Myometrial desensitization after ritodrine infusion. *Am J Physiol* 1987; 253: E410-7.
12. Caritis SN, Edelstone DI, Mueller-Heubach E. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133: 557-78.
13. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD004352.
14. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD002255.
15. Phaneuf S, Asboth G, MacKenzie IZ, Melin P, Lopez Bernal A. Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1627-34.
16. Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol* 1996;13:143-6.
17. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004452.
18. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173-83.
19. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD004452.
20. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001060.
21. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:767-72.
22. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000;21:514-50.
23. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD006770.
24. King JF, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001992.
25. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD002860.
26. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R.

- Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:37 e1-8.
27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for Women in Preterm Labour, Green-top Guideline No. 1B. London: RCOG. 2011.
 28. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:986-9.
 29. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004661.
 30. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
 31. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736-9.
 32. Smith R. Parturition. *N Engl J Med* 2007;356:271-83.
 33. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004352.
 34. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
 35. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD002255.
 36. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1030-8.
 37. British National Formulary [<http://bnf.org>].
 38. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001992.
 39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001060.
 40. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110:1045-9.
 41. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173-9.
 42. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824-9.
 43. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005;112:725-30.
 44. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002860.
 45. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD003927.
 46. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004071.
 47. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1221-6.
 48. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184-90.
 49. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD000940.
 50. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009;13:1-627.
 51. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-5.
 52. Kaminski M, Papiernik E. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. II. A comparison between an empirical prediction and a discriminant analysis. *J Perinat Med* 1974;2:37-44.
 53. Main DM, Richardson D, Gabbe SG, Strong S, Weller SC. Prospective evaluation of a risk scoring system for predicting preterm delivery in black inner city women. *Obstet Gynecol* 1987;69:61-6.
 54. Papiernik E. Prediction of the preterm baby. *Clin Obstet Gynaecol* 1984;11:315-36.
 55. Papiernik E, Kaminski M. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. I. A study of the frequency of 30 predictive characteristics. *J Perinat Med* 1974;2:30-6.
 56. Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, et al. Cost-effectiveness of fibronectin

testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in

early labor (APOSTEL-I trial). BMC Pregnancy Childbirth 2009;9:38.

자궁수축억제제 사용의 최신지견

전남대학교 의과대학 산부인과학교실

김 종 운

많은 약제들이 자궁수축을 억제하는 목적으로 사용되고 있다. 하지만 베타작용제, 칼슘통로 차단제, 옥시토신 유사 물질, 황산마그네슘, 프로스타글란딘 합성효소 억제제, 산화 질소 제제와 같은 자궁수축 억제제 중에서 주산기 또는 신생아기의 이환율 또는 사망률을 감소시킨다고 증명된 약제는 없다. 이 종설에서는 조기진통의 치료제로 사용되고 있는 자궁수축 억제제의 효과와 안전성에 대해 논의하고자 한다.

중심 단어: 조기진통, 자궁수축 억제제
