

연구보고서 2020-20-008

www.nhimc.or.kr

도파민작용제의 모성 및 태아 건강에 대한 영향 분석

박경혜 · 박세희 · 남주영 · 박진수 · 구철룡
이은직 · 육태미 · 박성용 · 김희주

NHIS

2020 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

2020-20-008

도파민작용제의 모성 및 태아 건강에 대한 영향 분석

박경혜 · 박세희 · 남주영 · 박진수 · 구철룡
이은직 · 육태미 · 박성용 · 김희주

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

Ilisan Hospital

국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 내분비내과	박경혜
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 내분비내과	박세희
	국민건강보험 일산병원 내분비내과	남주영
	국민건강보험 일산병원 류마티스내과	박진수
	연세대학교 의과대학 내과학교실	이은직
	연세대학교 의과대학 내과학교실	구철룡
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석팀	육태미
	국민건강보험공단 빅데이터실	박성용
	국민건강보험 일산병원 연구소 외래팀	김희주

연구관리번호

NHIS-2020-1-229

IRB 번호

NHIMC 2019-12-016

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

우리나라는 이미 저출산, 고령화 사회로 진입하였다. 저출산에 더하여 만혼, 출산계획 지연, 기타 환경적 요인으로 인해 난임 환자가 증가하고 있다. 이들을 지원하기 위해 정부에서는 난임에 대한 지원대책을 수립, 추진하고 있다.

난임을 치료할 때에는 임신과 출산 성공 뿐만 아니라 산모와 태아의 건강까지 고려해야 한다. 국민건강보험공단 및 임상에서 난임환자를 대하는 의료진은 이들의 건강에 영향을 주는 임상요인들을 분석하여 향후 국가계획수립에 반영되도록 할 의무가 있다.

난임치료 과정에서 많이 쓰이는 도파민작용제는 임신 중 산모 및 태아의 건강에 중립적이라고 알려져 있으나 현재까지 발표된 연구들 중에서 안전성을 확인한 대규모 데이터가 없는 상황이다.

이에 본 연구진은 건강보험공단에서 구축한 분만 DB를 이용하여 임신준비부터 임신 중 도파민작용제 사용이 임신합병증 및 태아의 건강에 미치는 영향을 분석하였다. 이번 연구는 도파민작용제의 안전성을 대규모 데이터를 통해 확인한 첫 번째 결과이다.

귀중한 자료로 의미있는 연구결과를 얻을 수 있게 도와주신 일산병원 연구소와, 반복된 분석에도 끝까지 수고해주신 육태미 연구원에게 큰 감사를 드린다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용 상의 하자 역시 저자들의 책임이며 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둔다.

2020년 10월

국민건강보험 일산병원장

일산병원 연구소장

김성우

오형철

목차

요약	1
제1장 서론	7
제1절 연구배경	9
제2절 연구목적	10
제2장 문헌검토	11
제1절 도파민작용제	13
제2절 도파민작용제의 안전성	15
제3장 제 3 장 연구자료 및 분석방법	19
제1절 연구 자료와 대상자 정의	21
제2절 연구내용 및 분석방법	23
제4장 연구결과	27
제1절 연구대상자 요약	29
제2절 산모 건강에 대한 영향	32
제3절 태아 건강에 대한 영향	37
제4절 출생아 선천성기형 분석	43
제5장 결론 및 제언	45
제1절 고찰	47
제2절 결론 및 정책제언	49
제3절 연구의 제한점	50
참고문헌	51

표목차

<표 3-1> 20세 이상 45세 미만 산모의 출생아 수 비교	22
<표 3-2> 질환 정의 관련 상병코드 및 처치시술코드	24
<표 4-1> 분만DB에서 연구대상 산모 및 태아 매칭 수	29
<표4-2> 연구대상자 기본특성- 전체	30
<표4-3> 연구대상자 기본특성- 뇌하수체종양 환자군	31
<표 4-4> 대조군과 카버골린군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 전체대상자 (3)	33
<표 4-5> (표 3-1) 대조군과 카버골린군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 뇌하수체종양 환자군 (3-1)	33
<표 4-6> 대조군과 브로모크립틴군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 전체대상자 (4)	34
<표 4-7> 대조군과 브로모크립틴군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 뇌하수체종양 환자군 (4-1)	34
<표 4-8> 도파민작용제 종류 및 사용시기와 임신합병증과의 연관성	36
<표 4-9> 도파민작용제 사용과 임신합병증 사이의 연관성	36
<표 4-10> 대조군과 카버골린군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 - 전체대상자	37
<표 4-11> 대조군과 카버골린군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 뇌하수체종양 환자군	38
<표 4-12> 대조군과 브로모크립틴군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 - 전체대상자	39

<표 4-13> 대조군과 브로모크립틴군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 - 뇌하수체종양 환자군	40
<표 4-14> 도파민작용제 종류 및 사용시기와 태아건강이상의 연관성	42
<표 4-15> 도파민작용제 사용과 태아건강이상 사이의 연관성	42
<표 4-16> 선천성기형 빈도 분석	43

그림목차

[그림 2-1] 도파민작용제의 임신에 대한 영향 정리	16
[그림 3-1] 연구대상자 정의 흐름도	23
[그림 3-2] 연구내용 및 연구방법	24

요약



요약

1. 연구 배경 및 목적

도파민작용제는 대표적으로 프로락틴 분비선종의 치료에 허가된 약제이지만 임상적으로 배란장애와 관련된 고프로락틴혈증에서도 사용할 수 있다. 이유와 상관없이 프로락틴 수치가 높으면 배란 주기에 영향을 주기 때문에 고프로락틴혈증을 동반한 난임 환자의 임신 보조목적으로 많이 쓰이고 있다. 또한 난임치료 및 관리에 대한 산부인과 분야 일부 가이드라인에서는 임신 중 프로락틴 상승이 임신유지에 해롭기 때문에 임신 중에도 도파민작용제 사용을 권고하기도 한다.

프로락틴은 다낭성 난소증후군, 스트레스, 신체적 활동, 약제에 의해서 일시적으로 상승하는 경우가 뇌하수체종양보다 훨씬 많고, 도파민작용제의 안전성이 아직 확립되지 않은 상황이기 때문에 가임기 여성 및 난임환자 대상으로 도파민작용제를 사용하려면 안전성에 대한 대규모 데이터가 먼저 확보되어야 한다. 우리나라는 만혼, 출산기피, 각종 환경적 요인으로 인해 난임 환자가 증가하는 추세이다. 난임치료 과정에서 많이 사용되는 도파민작용제와 같은 약제가 산모 및 태아의 안전에 문제가 없는지 짚고 넘어갈 문제이다.

우리는 가임기 여성에서 도파민작용제 사용이 산모 및 태아의 건강상태에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 영향이 있다면 도파민 작용제의 종류 및 노출시기에 따른 차이가 있는지도 함께 확인하고자 한다. 이를 통해 도파민작용제의 안전성에 대한 학문적 자료를 제공하고, 임신 출산과 관련한 모성-태아 건강증진에 기여하고자 한다.

2. 연구 결과

연구대상자의 특성을 보며, 출산 시 나이는 대조군보다 도파민작용제 사용군이 많았는데, 카버플린군에서 고연령군의 비율이 뚜렷하게 높았다. 임신 전 난임 과거력을 가진 산모의 비율은 카버플린군이 66.6%, 브로모크립틴군이 43.8%로 대조군 19%보다 매우

높았다. 유산 과거력이 있는 산모의 비율도 도파민작용제군에서 대조군보다 높았다.

임신험병증에 대한 분석 결과, 카버골린군에서 대조군에 비해 임신성고혈압 및 조기진통 및 분만이 유의하게 많이 발생하였고 모든 시기에서 대조군보다 2배 이상 많이 발생하였다. 브로모크립틴군에서도 알려진바와 달리 대조군에 비해 임신성고혈압, 양막조기파열, 조기진통 및 분만이 유의하게 많이 발생했음을 확인하였다.

임신험병증에 영향을 주는 중요한 요인인 산모의 나이와 과거력(고혈압, 당뇨병, 악성종양, 난임, 유산) 및 뇌하수체종양 여부를 보정하여 오즈비를 계산했을 때, 카버골린군은 임신성고혈압, 조기진통 및 분만과 모든 시기에서 유의한 관련이 있었으며 임신 중 사용한 경우 그 관련성이 더 증가하였다. 전체적으로 브로모크립틴군보다 카버골린군에서 임신험병증과 더 큰 연관이 관찰되었다.

태아건강에 대한 분석 결과, 선천성기형의 발생비율은 카버골린군은 모든 시기에서 대조군보다 유의하게 많이 발생하였다. 반면, 브로모크립틴군은 임신전과 임신중 모두 약제를 사용한 경우에만 대조군보다 약간 높았고 통계적으로는 의미가 없었다. 조산아, 저체중아 비율 및 출생 후 신생아 중환자실을 이용한 비율은 카버골린군과 브로모크립틴군 모두 대조군보다 유의하게 높았다.

임신험병증과 마찬가지로 산모의 나이와 과거력(고혈압, 당뇨병, 악성종양, 난임, 유산) 및 뇌하수체종양 여부를 보정하여 태아건강이상 발생과 약제사용 간 오즈비를 계산하였다. 분석 결과 카버골린은 선천성 기형과의 관련성이 전 시기에서 확인되었고, 임신 전보다는 임신 중 노출이 더 뚜렷하게 나타났다. 브로모크립틴은 임신 중에만 사용한 경우만 통계적으로 관련이 있게 나타났다. 즉, 도파민작용제의 선천성기형에 대한 영향은 카버골린은 노출여부와 노출시기 모두 관련이 있고 브로모크립틴은 관련성이 뚜렷하지 않다는 것으로 해석할 수 있다. 두 약제 모두 조산아, 저체중아, 신생아중환자실 이용에 영향을 준 것으로 보이며 카버골린의 영향이 더 큰 것으로 확인되었다.

3. 결론 및 제언

최근의 국외연구와 가이드라인에서 언급한 것과 달리 임신전 및 임신중 도파민작용제의 노출은 산모 및 태아의 건강에 중립적이지 않았다. 두 약제 모두 임신성고혈압, 조산, 저체중아 출산 및 높은 신생아 중환자실 치료율과 관련이 있었고, 브로모크립틴과 달리 카버골린은 선천성기형에 유의한 영향을 주는 것으로 확인되었다.

도파민작용제는 뇌하수체종양 뿐만 아니라 난임치료에 많이 쓰이는 약제이다. 출산연

령이 높아짐에 따라 난임치료를 받는 가임기 여성이 증가하고 있다. 산모 및 태아의 건강을 위하여 임상현장에서 약제를 사용할 때 약제의 이득과 위해 가능성에 대하여 숙지하고 사용하도록 권고해야 한다.

이를 위해 의약품 주의사항에 관련 문구를 추가할 필요가 있겠고, 한국 의약품안전관리원과 논의하여 약제처방 시 알림이 가능하도록 해야겠으며, 산부인과 및 내분비 관련 학회와 상의하여 임상지침에 반영되도록 해야 할 것이다.

제 1 장

연구배경 및 목적

제 1 절 연구배경	9
제 2 절 연구목적	10

제1장 서론

제1절 연구배경

프로락틴 분비선종은 가장 흔한 기능성 뇌하수체종양이다. 프로락틴 분비선종을 가진 여성은 고프로락틴혈증으로 인해 배란장애 및 월경주기에 영향을 받고, 이는 난임 및 불임으로 이어지게 된다. 이러한 환자들에서 프로락틴 수치를 정상화시키면 가임능력을 회복시킬 수 있다. 도파민작용제는 90% 이상의 환자에서 배란을 정상화시켜 임신 가능하게 한다. 따라서 의사들은 프로락틴분비선종을 가진 난임 환자가 임신을 원하는 경우 도파민작용제를 투여하여 임신을 돕게 된다.

프로락틴 분비선종의 치료에 이용되는 도파민작용제는 브로모크립틴과 카버골린 두 가지가 있다. 카버골린은 브로모크립틴보다 나중에 개발된 약제로서 반감기가 길어 주 1-2회 투여가 가능하며 부작용이 적어 브로모크립틴보다 먼저 권고되고 있다. 최근까지 두 약제의 임신전 또는 임신 중 노출과 관련된 연구들을 조사하여 종합한 논문에서 브로모크립틴은 약 9000건, 카버골린은 약 900건의 임신에서 노출이 확인되었고 이들에게서 태아기형 및 임신합병증의 위험이 일반인구와 다르지 않다고 보고하였다.¹⁾ 논란은 남아있지만 현재까지는 두 약제 모두 임신과정 및 태아에 대한 위험에 중립적이라는 것이 중론이다.

하지만 도파민작용제가 임신과정 및 태아에게 안전함을 증명한 대규모 연구가 아직 없기 때문에 미국내분비학회 및 국내 가이드라인에서는 도파민작용제 치료를 받던 프로락틴 분비선종 환자에서 임신이 확인되면 약제 중단을 중단하도록 한다. 임신 중 크기증가가 우려되는 거대뇌하수체선종 환자 또는 임신 중 뇌하수체선종의 크기증가가 확인된 경우에는 데이터 크기가 작은 카버골린보다는 경험이 많은 브로모크립틴을 권고하고 있다.²⁾

1) Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol 2015;172(5):R205-13
2) Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(2):273-88.

도파민작용제는 대표적으로 프로락틴 분비선종의 치료에 허가된 약제이지만 임상적으로 배란장애와 관련된 고프로락틴혈증에서도 사용할 수 있다. 이유와 상관없이 프로락틴 수치가 높으면 배란 주기에 영향을 주기 때문에 난임 고프로락틴혈증을 동반한 난임 환자의 임신 보조목적으로 많이 쓰이고 있다. 또한 난임치료 및 관리에 대한 산부인과 분야 일부 가이드라인에서는 임신 중 프로락틴 상승이 임신유지에 해롭기 때문에 임신 중에도 도파민작용제 사용을 권고하기도 한다.

프로락틴은 다낭성 난소증후군, 스트레스, 신체적 활동, 약제에 의해서 일시적으로 상승하는 경우가 뇌하수체종양보다 훨씬 많고, 도파민작용제의 안전성이 아직 확립되지 않은 상황이기 때문에 가임기 여성 및 난임환자 대상으로 도파민작용제를 사용하려면 안전성에 대한 대규모 데이터가 먼저 확보되어야 한다.

우리나라는 만혼, 출산기피, 각종 환경적 요인으로 인해 난임 환자가 증가하는 추세이다. 이에 따라 국가 차원에서 난임치료를 지원하기 시작하였다. 그런데 난임치료 과정에서 많이 사용되는 도파민작용제와 같은 약제가 산모 및 태아의 안전에 문제가 없는지 짚고 넘어갈 문제이다.

제2절 연구목적

가임기 여성에서 도파민작용제 사용이 산모 및 태아의 건강상태에 미치는 영향을 빅데이터를 통해 확인하고자 한다. 영향이 있다면 도파민 작용제의 종류 및 노출시기에 따른 차이가 있는지도 함께 확인하고자 한다. 이를 통해 도파민작용제의 안전성에 대한 학문적 자료를 제공하고, 임신 출산과 관련한 모성-태아 건강증진에 기여하고자 한다.

제2장

문헌검토

제 1 절 도파민 작용제	13
.....	
제 2 절 도파민 작용제의 안전성	15

제2장 문헌검토

제1절 도파민작용제

1. 도파민작용제의 종류

도파민작용제는 도파민수용체에 작용하는 약제로서 1세대와 2세대 약제로 나뉜다. 도파민수용체는 아래와 같이 세 종류가 있다.

- D1, 2, 3 : reward system, behaviour, pleasure&addiction
- D1, 2 : movement
- D2 : prolactin secretion

1세대 도파민작용제는 D2 수용체에 작용하는 Ergot 유사체로 브로모크립틴, 카버폴린, lisuride가 있다. 2세대 도파민작용제는 non-Ergot 유사체로서 D3와 D2 수용체에 작용하여 주로 정신과 약물로 이용된다.

고프로락틴혈증은 높은 체질량지수, 비만, 인슐린저항성과 관련이 있다. 작용기전은 명확하지 않으나 도파민작용제를 사용하면 프로락틴수치 감소와 상관없이 체질량지수, 체중, 인슐린저항성을 감소시키며 이로 인해 일부 브로모크립틴제제 (bromocriptin-QR, Cycloset)가 당뇨병치료제로 쓰이기도 한다. ¹

2. 도파민작용제의 사용

도파민작용제는 프로락틴을 분비하는 뇌하수체선종의 치료에 1차적으로 사용되는 약제이다. 한국에서 프로락틴 분비 뇌하수체선종의 치료에 허가된 도파민작용제는 브로모크립틴과 카버폴린 두 종류가 있다.

도파민작용제는 성장호르몬 분비 뇌하수체선종 (말단비대증) 및 쿠싱병에서도 종양 및 과분비되는 호르몬을 낮추는 효과가 있으나 현재 한국에서는 이런 목적의 사용은

허가되지 않았다.

도파민작용제는 프로락틴 분비선종 외에도 고프로락틴혈증에 의한 여러 증상 (월경이상, 유즙분비, 난임 등)의 보조치료로도 사용될 수 있다. 프로락틴이 증가하면 뇌하수체에서 성선자극호르몬의 분비를 방해하여 배란이상 및 이로 인한 난임의 원인이 될 수 있다. 따라서 난임환자에서 프로락틴 수치가 높으면 수치를 낮추어 임신을 돕고 있다.

(1) 브로모크립틴

1970년대 소개된 약제이다. 83%의 환자에서 프로락틴 수치를 정상화시킨다. 성선기능저하가 발생한 남성과 여성 50%에서 성선기능을 빠르게 회복시킨다고 알려져 있다. 약제 사용 후 뇌하수체종양의 부피가 25%이상 감소한 비율은 약 54%로 보고되고 있다. 9-46%에서 브로모크립틴에 대한 저항성을 보인다. 49%에서 구역/구토, 17%에서 어지럼증, 19%에서 두통과 같은 부작용이 흔히 발생한다. ¹

KFDA허가사항은 아래와 같다.

- 유즙 분비의 예방 및 억제
- 고프로락틴혈증에 기인하는 남성, 여성의 성선기능저하증 및 유루증
- 불임증
- 월경불순의 여러 증상(특히, 유방에 나타나는 증상), 월경 직전의 두통, 기분변화 및 부종 등과 같은 증상의 완화
- 말단 비대증 환자 치료 시 수술 또는 방사선 요법과 병행하여 혈중 성장호르몬 저하 목적
- 파킨슨병

(2) 카베골린

1993년에 소개된 약제이다. 현재 프로락틴 분비선종의 치료에 가장 널리 쓰이며 브로모크립틴보다 선호되는 약제이다. 약 82%의 환자에서 프로락틴 수치를 정상화시킨다.

카베골린은 브로모크립틴보다 효과가 높다. 성선기능저하가 발생한 남성과 여성의 89%가 성선기능을 회복했다고 보고하고 있다. 또한 25%이상 뇌하수체종양의 부피가 감소한 환자의 비율이 브로모크립틴(54%)보다 높은 80%로 보고되고 있다. 부작용의 종류는 브로모크립틴과 비슷하게 구역, 구토, 어지럼증, 두통이나 빈도는 더 적다.

KFDA허가사항은 아래와 같다.

- 유즙 분비의 예방 및 억제: 이 약은 이미 생산된 젖 분비와 출산직후의 생리적인 젖분비 억제에 사용된다.
- 고프로락틴혈증의 치료: 무월경, 희발월경, 무배란 및 유무를 포함한 고프로락틴 혈증과 관련된 장애의 치료.
- 프로락틴분비성 뇌하수체 선종(micro- and macroprolactinomas), 특발성 고프로락틴혈증, 또는 위와 같은 임상적인 징후를 유발하는 기본적인 병인으로 고프로락틴혈증과 관련된 공터키안증후군(empty sella syndrome)을 가진 환자에게 사용한다.

제2절 도파민작용제의 안전성

종합하면 두가지 도파민작용제 모두 임신합병증 및 태아기형을 높이는 것 같지는 않다. 하지만 연구대상자 수가 적고 임신합병증과 태아기형 등을 비교하기 위한 적절한 대조군이 없고 영향을 주는 여러 변수를 통제하거나 고려하지 않았기 때문에 데이터 규모 및 통계방법으로 볼 때 도파민작용제의 안전성을 입증하기는 부족하다. 아래 각 약제의 임신과 관련된 안전성을 연구한 문헌을 정리하였다.

1. 브로모크립틴의 안전성

브로모크립틴은 태반을 통과할 수 있음이 인간대상 연구에서 확인되었다.²

최근까지 알려진 브로모크립틴 사용과 관련된 6000건 이상의 임신결과를 종합하면, 임신 초기 6주 미만으로 짧게 브로모크립틴에 노출된 경우에 유산이나 조산, 자궁외 임신, 다태아, 태아의 기형 위험이 일반인구에 비해 높지 않는다고 정리하고 있다(그림1).³

	Bromocriptine (n (%))	Cabergoline (n (%))	Normal (%)
Pregnancies	6239 (100)	968 (100)	100
Spontaneous abortions	620 (9.9)	73 (7.5)	10-15
Terminations	75 (1.2)	63 ^d (6.5)	20
Ectopic	31 (0.5)	3 (0.3)	1.0-1.5
Hydatidiform moles	11 (0.2)	1 (0.1)	0.1-0.15
Deliveries (known duration)	4139 (100)	705 (100)	100
At term (>37 weeks)	3620 (87.5)	634 ^e (89.9)	87.3
Preterm (<37 weeks)	519 (12.5)	71 (10.1)	12.7
Deliveries (known outcome)	5120 (100)	629 (100)	100
Single births	5031 (98.3)	614 (97.6)	96.8
Multiple births	89 (1.7)	15 (2.4)	3.2
Babies (known details)	5213 (100)	822 (100)	100
Normal	5030 (98.2)	801 (97.4)	97
With malformations	93 (1.8)	21 (2.4)	3.0

[그림 2-1] 도파민작용제의 임신에 대한 영향 정리
European Journal of Endocrinology (2015) 172, R205-R213

- 임신 초기 산모가 브로모크립틴에 노출된, 생후 6개월부터 9세에 해당하는 아이 64명을 조사해본 결과 성장 및 발달에 문제가 없었다.⁴
- 약 100건에서 임신기간 내내 노출된 경우가 있었는데, 태아 중 한명에서 미하강고환, 한명에서 발 기형이 발생하였지만 그 외 다른 심각한 문제는 관찰되지 않았다.⁵⁻⁸
- 브로모크립틴을 투약하며 임신한 70명의 아동을 12~240개월동안 (중간값 67개월) 추적한 결과, 한명에서 특발성 수신증, 한명에서 tuberous sclerosis, 한명에서 성조숙증이 관찰되었으며, 모든 아동에서 신경정신운동계의 발달은 정상이었다.⁹
- 임신 6-9주 또는 20주에 치료목적인 유산을 시행했던 환자에서 유산 전 브로모크립틴을 투여한 경우가 있었는데, 이 경우에 환자의 호르몬 수치는 비투여군과 차이가 없었다고 한다.¹⁰⁻¹¹

위에 정리한 연구들을 종합하면 7000례에 가까운 노출이 확인되었는데, 연구들의 발표년도를 보면 1990년 이전으로 데이터의 신뢰도나 안전성에 대한 진단의 정확도가 높다고 생각하기 어렵다.

2. 카베골린의 안전성

카베골린은 1993년부터 사용되기 시작한 도파민작용제이다. ERGOT 유도체이며 D2 도파민수용체에 작용하는 약제이며 뇌하수체의 lactotroph 세포를 직접 억제하는 작용을 하여 프로락틴 수치를 낮춘다. 동물실험에서는 태반 통과가 확인되었으나 인간대상 연구

에서는 확인되지 않았다.

임신 중 사용과 관련된 안전성은 브로모크립틴보다는 규모가 작다. 2000년 이후에 발표된 임신 전 노출된 968건의 임신결과를 종합하면, 브로모크립틴과 마찬가지로 자연유산, 조산, 다태아, 선천성기형의 발생비율이 일반인구에 비해 높지 않았다.(그림 1 참고)
카버골린과 관련된 연구결과를 간단히 정리하면 아래와 같다.

- 임신 기간 동안 노출된 10명의 태아에서도 위해성은 발견되지 않았다. ¹²
- 프로락틴 분비선종 환자 (거대선종(n = 29), 미세선종 (n = 56))에게 카버골린을 투약하여 80 (94%) 명의 환자에서 95건의 임신이 있었고, 두 건은 약제사용 없이 두 번째 임신이 되었다. CAB 으로 임신된 93건 중 83 건의 단태아 출산, 한 건의 사산, 두 건의 유산이 있었다. 모두 출생아들은 기형없이 건강하였고, 출산 78개월까지 성장과 지능 발달의 이상은 관찰되지 않았다. ¹³
- 72명의 고프로락틴혈증 환자에서 임신시 카버골린을 복용하였던 100건의 임신 및 88명의 출생아들을 추적하여 후향적으로 분석하였다. 99건의 임신은 CAB 을 중단하였고 1건에서 유지하였다. 유산은 10%, 선천성기형으로 임신을 중단한 경우는 3건 (3%), Minor to moderate complications 은 31% 로 대조군과 비슷한 정도였다. 출산 84건에서 88명의 출생아가 있었고 세건 (3.4%) 에서 malformation이 관찰되었고 대조군 (6.3%) 에 비하여 증가되지 않았다. 출생아들을 추적한 결과, 인터뷰 당시 연령 2개월에서 12세 였고, 2명 외에는 정신운동 발달 상태는 정상이었다. (한명은 언어구사 능력 장애, 한명은 48개월 이전 용변을 못가림). ¹⁴
- 임신 당시 카버골린을 복용하던 90명의 환자에서 103건의 임신을 분석하였다. 태아 노출 기간은 3 ~ 25 주였으며, 환자의 96.9 %는 임신 첫 삼 분기 동안 카버골린을 처방받았으며 나머지는 두 번째 삼 분기까지 카버골린을 처방받았다. 임신 중 심각한 합병증은 발견되지 않았고, 7명 (7.2 %)이 자연 유산, 조산은 8 명 (8.8 %)으로 기록되었으며, 재태 연령에 비해 체중이 낮은 사람은 1 명뿐 이었다. 선천성기형은 3 명 (3.6 %)에서 관찰되었다 : 1 개의 주요 (다운 증후군) 및 2 개의 경미한 기형 (제대 및 서혜부 탈장)이었다. 61 명을 추적하여 발달을 평가하였는데 2 명은 간질이 있었고 2 명은 Pervasive Developmental Disorder (PDD)가 있었다. 결론적으로는 정상 집단 보다 카버골린에 노출 된 임신 및 / 또는 자손에서 유의하게 더 높은 빈도의 합병증이 발견되지 않았다. ¹⁵

제3장

연구자료 및 분석방법

제 1 절 연구자료와 대상자 정의	21
제 2 절 연구내용 및 분석방법	23

제3장

제 3 장 연구자료 및 분석방법

제1절 연구 자료와 대상자 정의

1. 연구자료

본 연구는 국민건강보험공단에서 구축한 분만DB³⁾의 2011년부터 2018년인 8개년 동안 출산한 대상자의 맞춤형 건강정보자료를 이용하였다. 엄마는 2006-2019년 자격자를 대상으로, 출생아는 2011-2019년 자격자를 대상으로 분석하였고, 이용한 테이블은 20t, 30t, 60t 이다.

출산 당시 산모가 만 20세 이상 45세 미만인 출산 건은 3,261,028건(산모 기준 2,440,542명) 이었으며, 출생아와 연결이 가능한 출산 건은 2,442,325건으로 약 74.9% 였다.

국민건강보험공단의 산모와 출생아 연결은 건강보험증번호를 기준으로 산모와 출생아의 의료기관 이용 자료를 조합하여 구성한다. <표 3-1>은 20세 이상 45세 미만 산모의 출산아 수를 통계청 자료와 본 연구의 자료원인 국민건강보험공단의 자료를 비교한 표이다. 통계청의 자료보다 국민건강보험공단의 분만DB에서 출생아를 약간 과소 추정하고 있지만, 거의 수치가 유사함을 확인할 수 있다.

3) 출산관련 자료추출 편의를 위해서 분만시술코드 기준으로 출생통계와 일관성을 확보한 자료원.

<표 3-1> 20세 이상 45세 미만 산모의 출생아 수 비교

출산연도	인구동향조사, 통계청	국민건강보험공단	
		분만DB	산모-출생아 연결 (%)
2011	467,461	456,335	349,448 (76.6%)
2012	481,114	467,564	357,001 (76.4%)
2013	433,095	421,355	320,337 (76.0%)
2014	432,257	421,780	320,370 (76.0%)
2015	435,607	426,022	319,143 (74.9%)
2016	403,731	396,845	294,948 (74.3%)
2017	355,686	350,421	254,431 (72.6%)
2018	324,927	320,706	226,647 (70.7%)
합계	3,333,878	3,261,028	2,442,325 (74.9%)

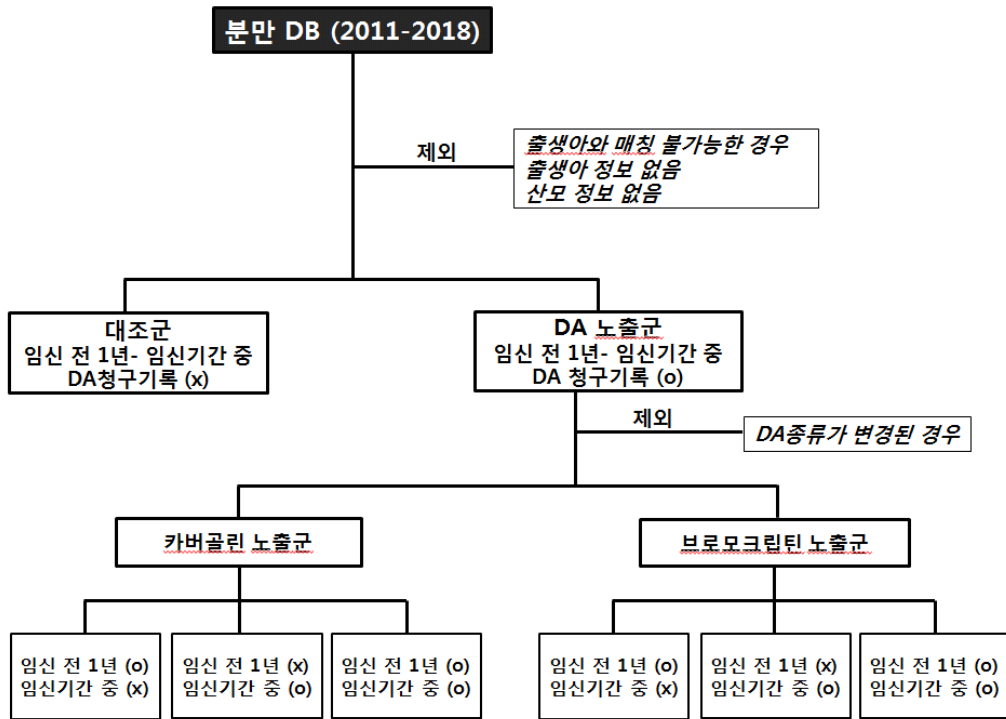
2. 연구대상자 정의

정상임신기간을 38주로 가정하여 출산일자를 기준으로 38주(266일) 전을 추정임신시작일로 정의하였다.

대조군은 임신시작일 전 1년부터 임신기간까지 기간동안 도파민작용제 청구기록이 없는 산모로 정의하였고 도파민작용제 노출군은 임신시작일 전 1년부터 임신기간 중 도파민작용제 청구기록이 있는 경우로 정의하였다.

도파민작용제 노출군은 약제별 차이를 확인하기 위해 카버골린 노출군과 브로모크립틴 노출군으로 나누어 분석하였으며, 노출시기별 영향을 확인하기 위하여 각 약제군을 다시 약제처방일 기준으로 나누어 아래와 같이 구분하였다. (그림3-1)

- 임신전 (x)/임신중 (x) : 대조군
- 임신전 (o)/임신중 (x): G1
- 임신전 (x)/임신중 (o): G2
- 임신전 (o)/임신중 (o): G3



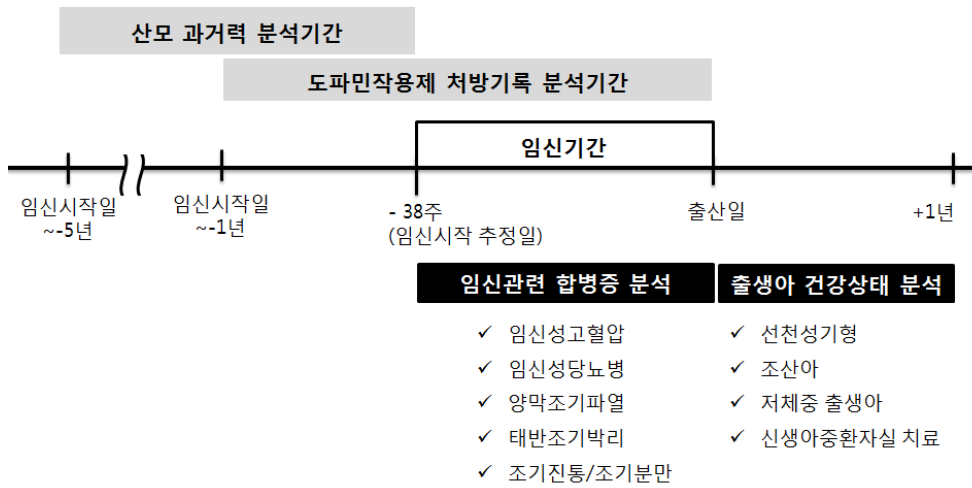
[그림 3-1] 연구대상자 정의 흐름도

제2절 연구내용 및 분석방법

1. 연구내용

연구대상자의 임신일자 또는 출산일자 이전 과거력은 고혈압, 당뇨병, 악성종양 기왕력, 유산 과거력, 뇌하수체종양, 고프로락틴혈증 관련 상병코드가 청구된 경우를 고려하였다. 고혈압 및 당뇨병은 임신일자 이전 1년 내를, 그 외의 과거력은 출산일자 이전 5년 내를 보았다.

산모건강상태와 관련된 변수로서 임신성 고혈압, 임신성 당뇨병, 양막조기파열, 태반조기박리, 조기진통 및 분만을 확인하였다. 출생아의 건강상태와 관련된 변수는 출생일자 이후 1년 내에 선천성 기형을 주/부진단명으로 청구된 기록이 있는지, 신생아중환자실 입실여부, 뇌전증, 미숙아, 저체중출생을 관찰하였다. 선천성기형과 관련된 상병코드(Q) 중에서 Q10.5 (congenital stenosis and stricture of lacrimal duct)와 Q38.1(ankyloglossia, also known as tonguetie)은 제외하고 분석하였다.



[그림 3-2] 연구내용 및 연구방법

연구에 사용한 상병코드 및 처치시술코드는 <표 3-2>에 정리하였다.

<표 3-2> 질환 정의 관련 상병코드 및 처치시술코드

질환	상병코드 및 처치시술코드
산모 과거력	
고혈압	I10
당뇨	E11-E14
악성종양 기왕력	C코드 주상병+입원
난임	N97
유산	O02-08
뇌하수체종양	D35.2
고프로락틴혈증	E22.1
임신 관련 합병증	
임신성 고혈압	O13-15
임신성 당뇨병	O24
양막조기파열	O42
태만조기박리	O45
조기진통 및 분만	O60

질환	상병코드 및 처치시술코드
출생아 건강상태	
선천성 기형	
Nervous system	Q00-07
Eye, ear, face, and neck	Q10-18 (Q10.5 제외)
Circulatory system	Q20-28
Respiratory system	Q30-34
Cleft lip and cleft palate	Q35-37
Other digestive system	Q38-45 (Q38.1 제외)
Genital organs	Q50-56
Urinary system	Q60-64
Musculoskeletal system	Q65-79
Other	Q80-99
신생아증환자실	AJ101, AJ111, AJ121, AJ131, AJ141, AJ144, AJ151, AJ161, AJ201, AJ211, AJ221, AJ231, AJ241, AJ244, AJ251, AJ261, AJ301, AJ311, AJ321, AJ331, AJ341, AJ351
뇌전증	G40
미숙아	P07.2, P07.3
저체중출생	P07.0, P07.1

2. 통계분석

도파민 작용제를 사용한 군과 사용하지 않은 군간 분포차이 검정으로는 chi-square, t-test를 시행하였고, 군 간의 질환 발생 위험도 분석은 logistic regression model을 적용하였다.

도파민작용제 사용에 따른 임신합병증 및 태아건강상태의 분포차이 검정을 위해 Chi-squar test, student- t test 를 시행하였다. 군 간의 질환 발생 위험도 분석은 logistic regression model을 적용하였다.

제4장

연구결과

제 1 절 연구대상자 요약	29
제 2 절 산모 건강에 대한 영향	32
제 3 절 태아 건강에 대한 영향	37
제 4 절 출생아 선천성기형 분석	43

제4장 연구결과

제1절 연구대상자 요약

1. 연구대상자 기본정보

2011년부터 2018년까지 출산한 여성 3,261,028명 중 출생아와 매칭이 되는 산모는 총 2,442,325명이었다. 출산 시 산모의 나이는 30-34세가 가장 많았고, 35-39세, 25-29세 순을 차지하였다. (표 4-1)

<표 4-1> 분만DB에서 연구대상 산모 및 태아 매칭 수

	Mother 출산기준 (N=3,261,028)		Mother-Baby Baby기준 (N=2,442,325)	
분만년도				
2011	456,335	(13.99%)	349,448	(14.31%)
2012	467,564	(14.34%)	357,001	(14.62%)
2013	421,355	(12.92%)	320,337	(13.12%)
2014	421,780	(12.93%)	320,370	(13.12%)
2015	426,022	(13.06%)	319,143	(13.07%)
2016	396,845	(12.17%)	294,948	(12.08%)
2017	350,421	(10.75%)	254,431	(10.42%)
2018	320,706	(9.83%)	226,647	(9.28%)
출산 시 산모 나이 (세)				
20-24	137,655	(4.22%)	99,911	(4.09%)
25-29	668,215	(20.49%)	492,943	(20.18%)
30-34	1,583,742	(48.57%)	1,171,856	(47.98%)
35-39	757,843	(23.24%)	587,682	(24.06%)
40-44	113,573	(3.48%)	89,933	(3.68%)

2. 도파민작용제 사용에 따른 그룹별 비교

임신전 및 임신기간에 도파민작용제를 사용하지 않은 산모는 대조군이며, 임신전/임신 중 도파민작용제를 사용한 산모는 약제에 따라 카버골린군과 브로모크립틴군으로 구분하였다.

(1) 전체 연구대상자

출산 시 나이는 대조군보다 도파민작용제 사용군이 많았는데, 카버골린군에서 고연령군의 비율이 뚜렷하게 높았다. 35세 이상 고령산모의 비율은 대조군은 27.7%, 카버골린군은 42%, 브로모크립틴군은 29.7%로 카버골린군에서 많았다. 다테아 비율은 대조군 3.4% 인 것에 비해 카버골린군 14.7%, 브로모크립틴군 9.2%로 도파민작용제 사용군에서 뚜렷하게 높았다.

임신 전 난임 과거력을 가진 산모의 비율은 카버골린군이 66.6%, 브로모크립틴군이 43.8%로 대조군 19%보다 매우 높았다. 유산 과거력이 있는 산모의 비율도 도파민작용제군에서 대조군보다 높았다. 뇌하수체종양 유병률은 카버골린군은 17.3%였고 브로모크립틴군은 6%으로 카버골린을 사용한 산모가 뇌하수체종양을 더 많이 가지고 있었다. (표 4-2)

<표4-2> 연구대상자 기본특성- 전체

	대조군		카버골린군		브로모크립틴군	
	임신1년전x, 임신기간x (N=2,425,761)		G1+G2+G3 (N=2,728)		G1+G2+G3 (N=13,506)	
	N	(%)	N	%	N	%
산모나이(세)						
20-24	99,353	(4.10%)	64	(2.35%)	493	(3.65%)
25-29	490,225	(20.21%)	333	(12.21%)	2,355	(17.44%)
30-34	1,163,879	(47.98%)	1,185	(43.44%)	6,646	(49.21%)
35-39	583,114	(24.04%)	977	(35.81%)	3,464	(25.65%)
40-44	89,190	(3.68%)	169	(6.20%)	548	(4.06%)
산모과거력						
고혈압	12,467	(0.51%)	26	(0.95%)	114	(0.84%)
당뇨병	16,389	(0.68%)	26	(0.95%)	183	(1.35%)
약성종양	12,000	(0.49%)	24	(0.88%)	90	(0.67%)
난임	471,649	(19.44%)	1,810	(66.35%)	5,914	(43.79%)
유산	382,733	(15.78%)	569	(20.86%)	2,978	(22.05%)
뇌하수체종양	1,875	(0.08%)	473	(17.34%)	811	(6.00%)
다태아	83,193	(3.43%)	401	(14.70%)	1,247	(9.23%)

(2) 뇌하수체종양 연구대상자

뇌하수체종양 환자군은 전체대상자보다 출산 시 나이가 많았다. 대조군만 전체대상자의 대조군과 비교해보면 나이뿐 아니라 난임과 유산을 가지고 있는 비율이 뚜렷하게 높았다.

뇌하수체종양 환자군 내에서 대조군과 도파민작용제 사용군 간 과거력은 전체대상자와 다르게 나타났다. 대조군에서 난임 및 유산과거력이 브로모크립틴군보다 높았고, 다테아 비율은 카버골린군보다 높았다. (표 4-3)

<표4-3> 연구대상자 기본특성- 뇌하수체종양 환자군

	대조군		카버골린군		브로모크립틴군	
	임신1년전x, 임신기간x (N=1,875)		G1+G2+G3 (N=473)		G1+G2+G3 (N=811)	
	N	(%)	N	%	N	(%)
산모 나이						
20-24	38	(2.03%)	3	(0.63%)	6	(0.74%)
25-29	278	(14.83%)	51	(10.78%)	99	(12.21%)
30-34	938	(50.03%)	214	(45.24%)	415	(51.17%)
35-39	507	(27.04%)	171	(36.15%)	248	(30.58%)
40-44	114	(6.08%)	34	(7.19%)	43	(5.30%)
산모과거력						
고혈압	24	(1.28%)	2	(0.42%)	114	(14.06%)
당뇨병	34	(1.81%)	6	(1.27%)	183	(22.56%)
약성종양	27	(1.44%)	1	(0.21%)	90	(11.10%)
난임	661	(35.25%)	209	(44.19%)	210	(25.89%)
유산	321	(17.12%)	72	(15.22%)	72	(8.88%)
다태아	129	(6.88%)	28	(5.92%)	67	(8.26%)

제2절 산모 건강에 대한 영향

1. 임신합병증 빈도 및 발생비율

(1) 대조군과 카버폴린군 비교

전체 연구대상자를 대상으로 분석한 표를 보면, 카버폴린군에서 대조군에 비해 임신성고혈압 및 조기진통 및 분만이 유의하게 많이 발생하였다. 카버폴린군의 모든 세부 그룹에서 임신성고혈압 및 조기진통/분만이 대조군보다 2배 이상 많이 발생하였다. (표 4-4)

뇌하수체종양 환자군을 대상으로 분석하면, 전체 대상자와는 달리 대조군과 카버폴린군의 임신합병증 발생비율 차이가 관찰되지 않았다. (표 4-5)

(2) 대조군과 브로모크립틴 비교

전체 연구대상자를 대상으로 임신합병증의 발생비율을 보면, 기존 연구들과는 달리 브로모크립틴군에서 대조군보다 임신성고혈압, 양막조기파열, 조기진통 및 분만이 유의하게 많이 발생하였다. (표4-6)

뇌하수체종양 환자군만 따로 분석해보면, 브로모크립틴군에서 대조군보다 유의하게 조기진통 및 분만이 많이 발생하였다. 전체대상군에서 의미있게 많이 발생했던 임신성고혈압, 양막조기파열은 의미가 없었다. (표 4-7)

<표 4-4> 대조군과 카버골린군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 전체대상자 (3)

	대조군		카버골린군				p-value		
	임신1년전x 임신기간x (N=2,425,761)		G1: 임신1년전o 임신기간x (N=2,043)		G2: 임신1년전x 임신기간o (N=514)			G3: 임신1년전o 임신기간o (N=171)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
임신성고혈압	43140	(1.78%)	76	(3.72%)	22	(4.28%)	9	(5.26%)	<.0001
임신성 당뇨병	796509	(32.84%)	764	(37.40%)	147	(28.60%)	55	(32.16%)	0.0042
양막조기파열	356625	(14.70%)	302	(14.78%)	88	(17.12%)	19	(11.11%)	0.6679
태만조기박리	6158	(0.25%)	8	(0.39%)	4	(0.78%)	0	(0.00%)	0.0537
조기진통 및 분만	290334	(11.97%)	497	(24.33%)	118	(22.96%)	39	(22.81%)	<.0001

<표 4-5> (표 3-1) 대조군과 카버골린군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교- 뇌하수체종양 환자군 (3-1)

	대조군		카버골린군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=1,875)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=382)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=15)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=76)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
임신성고혈압	38	(2.03%)	5	(1.31%)	1	(6.67%)	3	(3.95%)	0.8635
임신성 당뇨병	686	(36.59%)	160	(41.88%)	2	(13.33%)	30	(39.47%)	0.1077
양막조기파열	250	(13.33%)	51	(13.35%)	2	(13.33%)	7	(9.21%)	0.7097
태만조기박리	9	(0.48%)	1	(0.26%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.6974
조기진통 및 분만	287	(15.31%)	65	(17.02%)	4	(26.67%)	13	(17.11%)	0.2785

<표 4-6> 대조군과 브로모크립틴군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 전체대상자 (4)

	대조군		브로모크립틴군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=2,425,761)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=11,032)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=1,727)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=747)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
임신성고혈압	43140	(1.78%)	222	(2.01%)	76	(4.40%)	31	(4.15%)	<.0001
임신성 당뇨병	796509	(32.84%)	3547	(32.15%)	490	(28.37%)	282	(37.75%)	0.0344
양막조기파열	356625	(14.70%)	1448	(13.13%)	212	(12.28%)	122	(16.33%)	<.0001
태만조기박리	6158	(0.25%)	29	(0.26%)	10	(0.58%)	1	(0.13%)	0.3301
조기진통 및 분만	290334	(11.97%)	1575	(14.28%)	310	(17.95%)	126	(16.87%)	<.0001

<표 4-7> 대조군과 브로모크립틴군의 임신합병증 발생빈도 및 비율 비교 - 뇌하수체종양 환자군 (4-1)

	대조군		브로모크립틴군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=1,875)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=577)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=32)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=202)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
임신성고혈압	38	(2.03%)	10	(1.73%)	1	(3.13%)	5	(2.48%)	0.9273
임신성 당뇨병	686	(36.59%)	239	(41.42%)	14	(43.75%)	88	(43.56%)	0.0075
양막조기파열	250	(13.33%)	74	(12.82%)	8	(25.00%)	33	(16.34%)	0.5566
태만조기박리	9	(0.48%)	3	(0.52%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1.0000
조기진통 및 분만	287	(15.31%)	62	(10.75%)	4	(12.50%)	31	(15.35%)	0.0229

2. 도파민작용제 사용여부와 임신합병증 간 연관성 분석

뇌하수체종양 환자군에서 대조군과 약제사용군 간 임신합병증 비율이 전체대상자와 차이가 있었다. 이는 뇌하수체종양 자체가 임신합병증에 영향을 줄 수 의미한다. 우리는 약제의 안전성에 집중하여 뇌하수체종양 환자에서의 오즈비를 구하지 않고 보정변수로 하여 전체 대상자에서 오즈비를 구하기로 하였다.

카버골린군 및 브로모크립틴군의 노출시기 (G1,G2,G3)와 임신합병증 간 연관성을 확인하기 위하여 약제를 사용하지 않은 대조군을 참조군으로 하고 산모의 나이와 난임, 유산과거력 및 고혈압, 당뇨병 과거력, 뇌하수체종양 유무를 보정변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

(1) 대조군과 카버골린군 비교

카버골린군은 모든 시기에서 임신성고혈압, 조기진통 및 분만과 유의한 연관이 있었으며 임신 중 사용한 경우 그 연관성이 더 증가하였다.

브로모크립틴군도 임신성고혈압과 조기진통 및 분만과 관련이 있었으나 모든 시기에서 영향을 받지 않았다. 임신성고혈압은 임신기간 중 브로모크립틴을 사용한 G2, G3에서는 연관이 있었으며, 조기진통 및 분만은 G1, G2 시기에만 통계적 연관성이 있었다. (표 4-8)

카버골린군 전체, 브로모크립틴군 전체를 놓고 대조군을 참조로 하여 임신합병증 발생의 오즈비를 계산해보면 두 약제 모두 임신성고혈압 및 조기진통/분만과 연관이 있는 것으로 보이는데, 카버골린군의 오즈비가 더 높은 것으로 볼 때 카버골린과의 연관성이 더 큰 것으로 보인다. (표 4-9)

<표 4-8> 도파민작용제 종류 및 사용시기와 임신합병증과의 연관성

	임신성고혈압			임신성 당뇨병			양막조기파열			태만조기박리			조기진통 및 분만		
	OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.	
		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
<카버골린군>															
G1	1.778	1.405	2.250	1.014	0.925	1.112	1.011	0.893	1.145	1.233	0.604	2.516	1.846	1.664	2.048
G2	1.929	1.246	2.987	0.729	0.601	0.885	1.199	0.953	1.509	2.735	1.021	7.322	1.864	1.516	2.292
G3	2.420	1.199	4.882	0.761	0.549	1.053	0.775	0.479	1.252				1.731	1.205	2.487
<브로모크립틴군>															
G1	1.029	0.899	1.177	0.903	0.866	0.940	0.863	0.816	0.913	0.941	0.650	1.361	1.079	1.023	1.139
G2	2.159	1.706	2.732	0.751	0.675	0.835	0.820	0.710	0.947	2.159	1.160	4.017	1.491	1.318	1.688
G3	1.857	1.280	2.694	0.984	0.846	1.145	1.126	0.925	1.370	0.382	0.053	2.746	1.128	0.929	1.370

<표 4-9> 도파민작용제 사용과 임신합병증 사이의 연관성

	임신성고혈압			임신성 당뇨병			양막조기파열			태만조기박리			조기진통 및 분만		
	OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.	
		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
카버골린군	1.850	1.516	2.257	0.926	0.855	1.004	1.022	0.919	1.138	1.436	0.803	2.568	1.870	1.709	2.046
브로모크립틴군	1.232	1.101	1.377	0.885	0.853	0.919	0.872	0.829	0.917	1.071	0.781	1.467	1.136	1.083	1.192

제3절 태아 건강에 대한 영향

1. 대조군과 카버골린군 비교

전체 연구대상자에서 카버골린군은 대조군에 비해 출생아 중 선천성기형을 동반하는 비율이 유의하게 높았다. 또한 카버골린군은 대조군보다 조산아, 저체중아 비율 및 출생 후 신생아 중환자실을 이용한 비율도 높았다. 뇌전증은 차이가 없었다. (표 4-10)

<표 4-10> 대조군과 카버골린군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 - 전체대상자

	대조군		카버골린군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=2,425,761)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=2,043)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=514)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=171)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
선천성기형 (전체)	235,398	(9.70%)	349	(17.08%)	83	(16.15%)	35	(20.47%)	<.0001
Q00-07	9,405	(0.39%)	20	(0.98%)	6	(1.17%)	1	(0.58%)	<.0001
Q10-18 (Q10.5제외)	16,865	(0.70%)	28	(1.37%)	3	(0.58%)	2	(1.17%)	0.0012
Q20-28	82,974	(3.42%)	136	(6.66%)	39	(7.59%)	11	(6.43%)	<.0001
Q30-34	6,602	(0.27%)	9	(0.44%)	3	(0.58%)	1	(0.58%)	0.0407
Q35-37	3,830	(0.16%)	2	(0.10%)	1	(0.19%)	2	(1.17%)	0.6272
Q38-45 (Q38.1제외)	12,554	(0.52%)	15	(0.73%)	5	(0.97%)	1	(0.58%)	0.0665
Q50-56	19,003	(0.78%)	30	(1.47%)	4	(0.78%)	3	(1.75%)	0.0007
Q60-64	17,200	(0.71%)	20	(0.98%)	5	(0.97%)	2	(1.17%)	0.0808
Q65-79	76,947	(3.17%)	129	(6.31%)	31	(6.03%)	17	(9.94%)	<.0001
Q80-99	15,823	(0.65%)	25	(1.22%)	5	(0.97%)	2	(1.17%)	0.0007
조산아									
초미숙아 (26주미만)	3,262	(0.13%)	4	(0.20%)	6	(1.17%)	2	(1.17%)	<.0001
기타조산아	79,918	(3.29%)	155	(7.59%)	75	(14.59%)	28	(16.37%)	
저체중아									
극단 저체중출생아 (1000g 미만)	3,354	(0.14%)	3	(0.15%)	9	(1.75%)	3	(1.75%)	<.0001
기타 저체중출생아	57,664	(2.38%)	128	(6.27%)	49	(9.53%)	18	(10.53%)	
신생아 중환자실 치료	146,095	(6.02%)	244	(11.94%)	102	(19.84%)	29	(16.96%)	<.0001
뇌전증	6,933	(0.29%)	8	(0.39%)	3	(0.58%)	0	(0.00%)	0.2510

뇌하수체종양 환자군에서도 카버콜린군에서 선천성기형을 동반한 태아의 비율이 대조군보다 유의하게 많았다. 그 외 다른 태아건강변수는 통계적 차이는 없었다. (표 4-11)

<표 4-11> 대조군과 카버콜린군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 뇌하수체종양 환자군

	대조군		카버콜린군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=1,875)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=382)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=15)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=76)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
선천성기형 (전체)	208	(11.09%)	50	(13.09%)	4	(26.67%)	13	(17.11%)	0.0003
Q00-07	7	(0.37%)	3	(0.79%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.4314
Q10-18 (Q10.5제외)	21	(1.12%)	2	(0.52%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.2917
Q20-28	63	(3.36%)	25	(6.54%)	2	(13.33%)	4	(5.26%)	0.0015
Q30-34	6	(0.32%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.6071
Q35-37	5	(0.27%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.5900
Q38-45 (Q38.1제외)	13	(0.69%)	1	(0.26%)	0	(0.00%)	2	(2.63%)	0.3258
Q50-56	15	(0.80%)	4	(1.05%)	0	(0.00%)	1	(1.32%)	0.5770
Q60-64	14	(0.75%)	2	(0.52%)	0	(0.00%)	2	(2.63%)	0.7709
Q65-79	76	(4.05%)	20	(5.24%)	2	(13.33%)	7	(9.21%)	0.0507
Q80-99	16	(0.85%)	4	(1.05%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1.0000
조산아									
초미숙아 (26주미만)	3	(0.16%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(2.63%)	0.1325
기타조산아	109	(5.81%)	11	(2.88%)	2	(13.33%)	6	(7.89%)	
저체중아									
극저체중출산아(1000g미만)	2	(0.11%)	0	(0.00%)	1	(6.67%)	2	(2.63%)	0.0758
기타 저체중출산아	87	(4.64%)	11	(2.88%)	2	(13.33%)	5	(6.58%)	
산생아 중환자실 치료	172	(9.17%)	26	(6.81%)	3	(20.00%)	10	(13.16%)	0.5282
뇌전증	11	(0.59%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.1351

2. 대조군과 브로모크립틴군 비교

전체 연구대상자에서 선천성기형은 브로모크립틴군의 G3에서만 대조군보다 약간 높았고 G1, G2는 차이를 보이지 않았다. 통계적으로도 의미는 없었다. 조산아, 저체중아 발생 및 신생아 중환자실 이용비율은 대조군보다 유의하게 높았다. 뇌전증 빈도도 브로모크립틴군에서 높았다. (표 4-12)

<표 4-12> 대조군과 브로모크립틴군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 - 전체대상자

	대조군		브로모크립틴군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=2,425,761)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=11,032)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=1,727)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=747)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
선천성기형 (전체)	235,398	(9.70%)	1091	(9.89%)	203	(11.75%)	102	(13.65%)	0.0134
Q00-07	9,405	(0.39%)	41	(0.37%)	12	(0.69%)	2	(0.27%)	0.7160
Q10-18 (Q10.5제외)	16,865	(0.70%)	83	(0.75%)	15	(0.87%)	6	(0.80%)	0.2971
Q20-28	82,974	(3.42%)	136	(6.66%)	39	(7.59%)	11	(6.43%)	<.0001
Q30-34	6,602	(0.27%)	9	(0.44%)	3	(0.58%)	1	(0.58%)	0.5935
Q35-37	3,830	(0.16%)	2	(0.10%)	1	(0.19%)	2	(1.17%)	0.0975
Q38-45 (Q38.1제외)	12,554	(0.52%)	60	(0.54%)	18	(1.04%)	7	(0.94%)	0.0711
Q50-56	19,003	(0.78%)	30	(1.47%)	4	(0.78%)	3	(1.75%)	0.9073
Q60-64	17,200	(0.71%)	20	(0.98%)	5	(0.97%)	2	(1.17%)	0.6260
Q65-79	76,947	(3.17%)	129	(6.31%)	31	(6.03%)	17	(9.94%)	0.7163
Q80-99	15,823	(0.65%)	25	(1.22%)	5	(0.97%)	2	(1.17%)	0.0184
조산아									
초미숙아 (26주미만)	3,262	(0.13%)	38	(0.34%)	20	(1.16%)	9	(1.20%)	<.0001
기타조산아	79,918	(3.29%)	555	(5.03%)	245	(14.19%)	99	(13.25%)	
저체중아									
극단 저체중출생아 (1000g 미만)	3,354	(0.14%)	31	(0.28%)	28	(1.62%)	10	(1.34%)	<.0001
기타 저체중출산아	57,664	(2.38%)	385	(3.49%)	173	(10.02%)	73	(9.77%)	
신생아 중환자실 치료	146,095	(6.02%)	796	(7.22%)	358	(20.73%)	116	(15.53%)	<.0001
뇌전증	6,933	(0.29%)	40	(0.36%)	10	(0.58%)	3	(0.40%)	0.0208

뇌하수체종양 연구대상자에서는 양 군간 태아건강변수 차이는 보이지 않았다. (표 4-13)

<표 4-13> 대조군과 브로모크립틴군의 태아건강이상 빈도 및 비율 비교 - 뇌하수체종양 환자군

	대조군		브로모크립틴군				p-value		
	임신1년전x, 임신기간x (N=1,875)		G1: 임신1년전o, 임신기간x (N=577)		G2: 임신1년전x, 임신기간o (N=32)			G3: 임신1년전o, 임신기간o (N=202)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		N	(%)
선천성기형 (전체)	208	(11.09%)	60	(10.40%)	2	(6.25%)	29	(14.36%)	0.9232
Q00-07	7	(0.37%)	2	(0.35%)	0	(0.00%)	1	(0.50%)	-
Q10-18 (Q10.5제외)	21	(1.12%)	4	(0.69%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.1204
Q20-28	63	(3.36%)	21	(3.64%)	1	(3.13%)	15	(7.43%)	0.1308
Q30-34	6	(0.32%)	1	(0.17%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.6823
Q35-37	5	(0.27%)	1	(0.17%)	0	(0.00%)	1	(0.50%)	-
Q38-45 (Q38.1제외)	13	(0.69%)	2	(0.35%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0.2571
Q50-56	15	(0.80%)	1	(0.17%)	0	(0.00%)	1	(0.50%)	0.6116
Q60-64	14	(0.75%)	23	(3.99%)	1	(3.13%)	9	(4.46%)	0.1722
Q65-79	76	(4.05%)	5	(0.87%)	0	(0.00%)	1	(0.50%)	0.9849
Q80-99	16	(0.85%)	1	(0.17%)	1	(3.13%)	3	(1.49%)	0.7644
조산아									
초미숙아 (26주미만)	3	(0.16%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.99%)	0.7003
기타조산아	109	(5.81%)	17	(2.95%)	3	(9.38%)	23	(11.39%)	
저체중아									
극단 저체중출생아 (1000g 미만)	2	(0.11%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.99%)	0.3823
기타 저체중출산아	87	(4.64%)	11	(1.91%)	3	(9.38%)	17	(8.42%)	
신생아 중환자실 치료	172	(9.17%)	35	(6.07%)	5	(15.63%)	30	(14.85%)	0.6524
뇌전증	11	(0.59%)	1	(0.17%)	1	(3.13%)	3	(1.49%)	1.0000

3. 도파파민작용제 사용여부와 태아건강변수 간 연관성 분석

카버콜린군 및 브로모크립틴군의 노출시기 (G1,G2,G3)와 선천성기형, 조산아, 저체중아 및 신생아중환자실 입실 간 연관성을 확인하기 위하여 대조군을 참조군으로 하고 산모의 나이와 난임, 유산 과거력 및 고혈압, 당뇨병, 뇌하수체종양 과거력을 보정하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

선천성기형의 발생에 대한 두 약제의 차이가 관찰되었다. (표 4-14, 4-15)

카버콜린군은 모든 사용시기에서 선천성기형 증가와 유의한 관련이 있었고, 임신 전/임신중 모두 사용한 군 (G3)에서 통계적으로 가장 연관성이 커 보였다. 브로모크립틴군은 임신중에만 사용했던 군(G2)만 선천성기형 증가와 관련이 있었다. 두 약제를 전체로 놓고 대조군과 비교한 결과 <표 4-15>를 보면, 카버콜린군만 선천성기형과 유의하게 연관성을 보였고 브로모크립틴군은 연관성이 관찰되지 않았다 .

조산아, 저체중아, 신생아중환자실 이용에는 두 약제 모두 유의한 영향을 준 것으로 보이며 (표 4-14, 4-15), 시기별로 보면 두 약제 모두 임신전 노출(G1)보다는 임신 중 노출 (G2, G3)된 경우 태아건강이상 증가와 관련이 큰 것으로 나타났다. 두 약제를 전체를 대조군과 비교한 결과 <표 4-15>를 보면 카버콜린군이 브로모크립틴군보다 통계적으로 더 큰 연관성이 있었다.

<표 4-14> 도파민작용제 종류 및 사용시기와 태아건강이상의 연관성

	선천성기형 (Q코드)			뇌전증			조산아			저체중출생아			신생아중환자실 이용		
	OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.	
		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
카버골린군															
G1	1.611	1.432	1.812	1.192	0.584	2.432	1.364	1.155	1.610	1.444	1.204	1.732	1.484	1.293	1.702
G2	1.593	1.259	2.016	1.959	0.629	6.100	3.574	2.805	4.555	3.202	2.425	4.228	3.047	2.447	3.795
G3	2.038	1.399	2.970				3.488	2.318	5.250	2.921	1.824	4.679	2.163	1.438	3.254
브로모크립틴군															
G1	0.936	0.878	0.997	1.184	0.864	1.623	1.217	1.119	1.324	1.125	1.018	1.243	1.027	0.955	1.105
G2	1.168	1.009	1.353	1.950	1.047	3.632	4.304	3.764	4.921	4.257	3.664	4.947	3.616	3.214	4.069
G3	1.189	0.962	1.469	1.073	0.339	3.402	2.629	2.129	3.246	2.548	2.013	3.226	1.908	1.557	2.339

<표 4-15> 도파민작용제 사용과 태아건강이상 사이의 연관성

	선천성기형 (Q코드)			뇌전증			조산아			저체중출생아			신생아중환자실 이용		
	OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.	
		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper		Lower	Upper
카버골린군	1.627	1.470	1.802	1.247	0.680	2.285	1.876	1.648	2.134	1.866	1.615	2.156	1.809	1.617	2.023
브로모크립틴군	0.981	0.928	1.038	1.297	0.986	1.708	1.651	1.544	1.766	1.567	1.449	1.694	1.370	1.291	1.453

제4절 출생아 선천성기형 분석

각 군에서 발생한 선천성기형을 빈도순으로 10개 나열하였다. 세 군 모두 1, 2위 질환은 동일하였다. 카버그린군은 1% 이상인 질환이 7가지, 브로모크립틴군은 3가지, 대조군은 2가지였다. 카버그린군에서 대조군보다 상위를 차지하는 질환은 Q67 (상체 선천성 근골격변형)이었다. (표 4-16)

<표 4-16> 선천성기형 빈도 분석

	대조군 (N=2,425,761)			Cabergoline군 (N=2,728)			bromocriptine군 (N=13,506)		
Q38	124094	5.12%	Q38	213	7.81%	Q38	572	4.24%	
Q21	65807	2.71%	Q21	155	5.68%	Q21	412	3.05%	
Q10	23008	0.95%	Q67	56	2.05%	Q10	142	1.05%	
Q65	22253	0.92%	Q65	50	1.83%	Q25	132	0.98%	
Q25	17756	0.73%	Q25	38	1.39%	Q65	122	0.90%	
Q67	17426	0.72%	Q10	36	1.32%	Q67	92	0.68%	
Q68	15214	0.63%	Q68	28	1.03%	Q68	81	0.60%	
Q62	13403	0.55%	Q53	20	0.73%	Q62	69	0.51%	
Q53	9523	0.39%	Q62	18	0.66%	Q53	50	0.37%	
Q82	9224	0.38%	Q82	17	0.62%	Q66	42	0.31%	

*참고 Q38 혀, 입 및 인두의 기타 선천기형
 Q21 심장중격의 선천기형
 Q10 눈꺼풀, 눈물기관 및 안와의 선천기형
 Q65 고관절의 선천변형
 Q25 대동맥혈관의 선천기형
 Q67 머리, 얼굴, 척추 및 흉부의 선천성 근골격변형
 Q68 기타 선천성 근골격변형
 Q62 신우의 선천성 폐색성 결손 및 요관의 선천기형
 Q53 미하강고환
 Q82 피부의 기타 선천기형

제5장

결론 및 제언

제 1 절 고찰	47
제 2 절 결론 및 정책제언	49
제 3 절 연구의 제한점	50

제5장 결론 및 제언

제1절 고찰

1. 연구대상자 특성

전체 대상자에서 보면, 대조군에 비해 도파민작용제 사용군은 난임 및 유산 과거력을 가진 비율이 높았고, 뇌하수체종양을 가진 비율 낮았다. 이는 실제 임상현장에서 도파민작용제가 뇌하수체종양보다 난임환자에서 더 많이 쓰이고 있음을 시사한다. 높은 다태아 비율이 이를 뒷받침하고 있다. 뇌하수체종양을 치료하는 내분비내과 의사보다 난임치료 영역에서 도파민작용제의 안전성이 더 중요한 이슈로 다루어야 할 것으로 생각된다.

뇌하수체종양 환자군의 특성에서도 중요한 점이 발견되었다. 전체대상자보다 출산 시 나이가 많았다. 대조군만 보더라도 전체대상자보다 난임과 유산 과거력, 다태아 비율이 뚜렷하게 높았고, 뇌하수체종양 환자군 내에서는 도파민작용제 사용군보다 높았다. 이는 뇌하수체종양 환자들이 일반인구보다 임신연령이 높고 임신이 어려움을 보여주는 결과라 하겠다. 뇌하수체종양 환자가 여러 문제로 임신에 불리하다는 것은 알고 있었으나 정확히 수치로 확인한 적은 없었다. 뇌하수체종양을 치료하는 내분비내과 의사의 가입기 여성에 대한 세심한 관심 및 산부인과와 협력이 필요한 부분이다.

2. 산모 건강에 대한 영향

임신전 또는 임신 중 도파민작용제를 사용하는 경우 임신합병증 발생과 뚜렷한 연관성이 확인되었다. 두 약제 중에서는 카베콜린이 브로모크립틴보다 임신합병증과 강한 관련이 있는 것으로 보이며, 시기별로 보면 임신 전보다는 임신 중 사용이 더 강한 관련이 있었다.

내분비내과 가이드라인에서는 도파민작용제를 사용하는 뇌하수체종양 환자가 임신하면 약제를 중단하도록 권고하고 있다. 만약 임신 중 뇌하수체 종양 크기가 증가할 가능성이 높거나, 크기가 증가하여 시신경 장애 등이 발생하면 축적된 데이터와 사용경험이 더 많은 브로모크립틴을 권고한다. 하지만 두 약제 모두 일반인구보다 임신합병증을

높이지 않는다는 것이 중론이었기 때문에 임상현장에서는 카버폴린을 유지하는 경우도 많았다. 이번 연구에서 두 약제가 임신관련 합병증과 유의한 관련이 있음을 보여주었고, 카버폴린에서 더 뚜렷함을 보여주었다. 따라서 임신준비 및 임신 중 도파민작용제 두 가지 모두 사용에 주의가 필요하며, 필요한 경우에는 카버폴린보다는 브로모크립틴 사용을 권고해야 할 것으로 생각된다.

3. 태아 건강에 대한 영향

기존 연구들에서 브로모크립틴 및 카버폴린 모두 태아의 건강에 중립적이라고 보고하였으나 이번 연구 결과는 태아의 건강에 중립적이지 않은 것으로 나타났다. 난임 및 유산 과거력, 뇌하수체종양 과거력을 보정하였음에도 두 약제 모두 선천성 기형, 조산아, 저체중아 발생과 뚜렷한 관련성을 보였다.

두 약제 모두 조산아 및 저체중아 발생과도 뚜렷한 관련이 있었다. 이는 도파민작용제가 임신유지에 영향을 주는 것으로 생각할 수 있다.

선천성 기형에 미치는 영향은 두 약제가 다르게 나타났다. 카버폴린은 선천성 기형과의 관련성이 전 시기에서 확인되었고, 임신 전보다는 임신 중 노출이 더 뚜렷하게 나타났다. 브로모크립틴은 임신 중에만 사용한 경우 선천성 기형과 관련이 있었다. 즉, 도파민작용제의 선천성기형에 대한 영향은 카버폴린은 노출여부와 노출시기 모두 관련이 있고 브로모크립틴은 관련성이 뚜렷하지 않다는 것으로 해석할 수 있다. 따라서, 내분비내과 의사들은 프로락틴분비선종 환자들에게 임신을 확인함과 동시에 약제를 중단할 것을 교육해야 할 것이며, 약제사용이 반드시 필요하다면 브로모크립틴으로 가능한 짧게 사용하여 노출시간을 줄여주려는 노력이 필요할 것으로 보인다.

4. 난임에 대한 도파민작용제 사용

고프로락틴혈증은 배란장애를 일으키고, 수정란의 착상 및 착상유지에 영향을 준다. 이로 인해 난임치료 영역에서는 경미한 프로락틴 상승이 보이는 난임환자에게 흔히 도파민작용제를 사용하고 있고, 일부에서는 임신이 확인되더라도 착상유지를 위해 계속 복용할 것을 권고하기도 한다.

난임수술에 의한 임신은 자연임신에 비해 산모 및 태아의 건강에 불리하다. 이번 연구를 통하여 난임환자에서 많이 쓰이는 도파민작용제가 산모 및 태아의 건강에 중립적이지 않음을 확인하였기 때문에, 임상현장에서는 약제 등 다른 원인에 의한 일시적인 고프로락틴혈증에서 도파민작용제를 서둘러 쓰지 않도록 주의할 필요가 있겠다.

제2절 결론 및 정책제언

1. 결론

최근의 국외연구와 가이드라인에서 언급한 것과 달리 임신전 및 임신중 도파민작용제에의 노출은 산모 및 태아의 건강에 중립적이지 않았다. 두 약제 모두 임신성고혈압, 조산, 저체중아 출산 및 높은 신생아 중환자실 치료율과 관련이 있었고, 브로모크립틴과 달리 카베골린은 선천성기형에 유의한 영향을 주는 것으로 확인되었다.

이번 연구의 강점은 다음과 같다.

첫 번째로, 이번 연구는 도파민작용제의 안전성을 보기 위한 최초의 대규모 연구이다. 우리는 국민건강보험공단에서 구축한 분만DB를 이용하여 240만명의 데이터를 분석하였다. 지금까지 발표된 연구들은 수십명에서 수백명 내외만 포함된 소규모 연구였다. 2020년 최근까지 발표된 모든 연구들을 합해도 카베골린은 1000명 미만, 브로모크립틴은 7000명 미만이었다. 이번 연구에서 카베골린 노출군은 2728명이었고, 브로모크립틴 노출군은 13,506명이었다.

두 번째로, 산모 및 태아의 건강에 영향을 주는 변수들을 보정하여 위험도를 평가한 최초의 연구이다. 산모의 나이와 병력은 임신결과를 분석하는데 매우 중요함에도 지금까지 발표된 연구들은 적절한 대조군 설정과정이 없이 일반인구의 통계자료와 단순 비교하였거나, 아예 대조군이 없이 약제노출군의 임신결과만을 보고하였다. 우리는 산모의 나이와 건강보험청구자료로 확인한 산모의 여러 과거력 (난임, 유산력, 고혈압, 당뇨병, 약성종양)을 보정하여 오즈비를 구하였다.

이번 연구결과는 도파민작용제 관련 국내외 가이드라인 변경에 영향을 줄 것으로 생각된다.

2. 정책제언

도파민작용제는 뇌하수체종양 뿐만 아니라 난임치료에 많이 쓰이는 약제이다. 출산연령이 높아짐에 따라 난임치료를 받는 가임기 여성이 증가하고 있다. 산모 및 태아의 건강을 위하여 임상현장에서 약제를 사용할 때 약제의 이득과 위해가능성에 대하여 숙지하고 사용하도록 권고해야 한다.

이를 위해 의약품 주의사항에 관련 문구를 추가할 필요가 있겠고, 한국의약품안전관리원과 논의하여 약제처방 시 알림이 가능하도록 해야겠으며, 산부인과 및 내분비 관련 학회와 상의하여 임상지침에 반영되도록 해야 할 것이다.

제3절 연구의 제한점

연구의 제한점은 아래와 같다.

첫째로, 임신합병증 및 태아의 건강에 영향을 주는 중요한 변수인 난임시술과 임신력, 정확한 유산과거력을 확인할 수 없었다. 카버콜린군은 대조군에 비해 나이가 많았고 난임 및 유산의 과거력을 가진 비율이 더 높았다. 난임시술을 통한 임신은 다태아, 조산, 저체중아, 출산 후 신생아중환자실 입실 및 선천성기형의 발생에 영향을 준다고 이미 알려진 변수이므로 난임시술 여부를 확인할 필요가 있다. 하지만 우리나라에서는 난임치료에 대한 급여가 2017년 말부터 시작되어 그 이전시기에 난임치료 및 난임시술을 받은 경우 청구기록으로 확인할 수 없는 상황에서 2011-2018년의 분만 자료를 이용한 이번 연구에서는 난임시술에 대한 청구기록을 정확히 확인할 수가 없었다. 또한 산모의 임신력을 확인하지 못했다. 초산과 경산의 위험도가 다름에도 불구하고 분만DB만으로는 파악하기 어려웠고, 유산한 경우는 분만코드가 없기도 하여 분석하는데 한계가 있었다.

둘째로, 도파민작용제의 노출용량 및 노출기간을 정확히 분석하지 못하였다. 약제의 청구기록을 분석하는 연구들의 공통된 제한점으로써, 청구기록만으로는 언제부터 약제를 중단했는지 알 수 없다는 문제가 있었다. 태아에 대한 약제의 영향을 분석할 때는 노출기간 및 노출용량이 매우 중요하다. 하지만 도파민작용제 중 카버콜린은 주 1-2회 복용하는 약이고, 병원방문횟수도 1달에 1번에서 1년에 한번으로 매우 다양하다. 매달 병원에 방문하는 질환은 청구기록이 2달 이상 없을 때 약제중단으로 정의할 수 있겠지만, 카버콜린은 처방간격이 길어 중단시기를 특정하기 어려웠다. 이로 인해 약제 노출기간과 용량, 임신 어느 분기에 노출된 것인지 파악하지 못하였다.

세 번째로, 노출군의 시기별 구분이 명확치 않다는 한계가 있다. 우리는 임신기간을 38주로 가정하여 출산일로부터 38주 이전을 임신전으로, 38주 미만은 임신 중으로 분석하였다. 하지만 조기분만한 산모는 임신기간이 38주보다 짧을 것이고, 이 경우 임신 전 도파민작용제를 사용했다 하더라도 임신 중 사용으로 구분되었다.

위와 같은 제한점에도 불구하고, 약제별 구분 및 약제노출군을 전체와 시기별로 나누고 교란변수를 통제하는 등 통계적으로 극복하려고 노력하였다는 점과, 신뢰도 높은 국가자료를 이용한 대규모 연구로서 의의가 있겠다.

참고문헌

참고문헌

1. Athanasoulia Kaspar et al., Endocrine connections, 2018 7:2, R88-94
2. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Branconi F, Buzzoni P, et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1979;48(1):9-12.
3. European Journal of Endocrinology (2015) 172, R205-R213
4. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE & Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. Hormone Research 1985 22 239-246
5. Krupp P, Monka C & Richter K. The safety aspects of infertility treatments. In Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, p 9. Rio de Janeiro, Brazil, 1988
6. Canales ES, Garcia IC, Ruiz JE & Zarate A. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. Fertility and Sterility 1981 36 524-526.
7. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE & Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1983 146 935-938.
8. Ruiz-Velasco V & Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. Fertility and Sterility 1984 41 793-805.
9. Bronstein, Prolactinomas and pregnancy. Pituitary 8:31-38, 2005
10. Ylikorkala O, Kivinen S & Ronnberg L. Bromocriptine treatment during early human pregnancy: effect on the levels of prolactin, sex steroids and placental lactogen. Acta Endocrinologica 1980 95 412-415.
11. Lehmann WD, Musch K & Wolf AS. Influence of bromocriptine on plasma levels of prolactin and steroid hormones in the 20th week of pregnancy. Journal of Endocrinological Investigation 1979 2 251-255
12. Andrea Glezer • Marcello D. Bronstein. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. Endocrine (2014) 47:64-69

13. High-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R et al. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2672-2679
14. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. *Clin Endocrinol* 73:236-242
15. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. Stalldecker G, Gil MSM, Guitelman MA et al. *Pituitary* 13:345-350

연구보고서 2020-20-008

도파민작용제의 모성 및 태아 건강에 대한 영향 분석

발행일	2021년 2월 5일
발행인	김성우
편집인	오현철
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	백석기획 (031-903-9979)



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

2020 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l