

## 1. 서론

**임**신 중 약물 복용은 산모를 접하는 산부인과의사 뿐만 아니라 가임기 여성을 치료하는 모든 의료인에게 어려운 문제이다. 이는 현재 알려져 있는 약물 중 안전성 및 유해성이 완전히 밝혀진 약물은 소수이며 대부분의 약물이 동물실험에서 입증되었다 하더라도 인체에서의, 특히 태아에서의 유해 여부를 증명할 방법이 없는 반면에, 가임기 여성이 임신 사실을 모르고 약물을 복용한 후 자문을 구하거나 치료 목적으로 임신부에게 약물을 사용해야 하는 경우가 있기 때문이다.

이때 임신부 및 의사 모두는 선천성 기형의 발생에 우려를 갖게 되는데, 이제까지의 알려진 바로는 선천성 기형 중 1~2%에서만 약물 또는 화학물질이 그 원

## 2. 임신 중 약물 동력학 (Pharmacokinetics)

약물은 생체 내에서 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(biotransformation), 분비(excretion)의 과정을 거치게 되며, 이러한 과정을 약물 동력학이라 한다. 임신 중의 약물동력학은 모체의 변화, 태반의 작용, 태아의 성장 등의 요소들이 복합적으로 상호 연관되어 나타난다.

일반적으로 산모는 임신 중 혈장 단백질의 감소 특히 알부민 농도 및 약물 결합력 감소, 체액의 증가, 그리고 신장을 통한 배설의 증가로, 부여된 약물의 효과가 영향을 받을 수 있다. 또한 산모에게 투여된 약물은 주로 단순확산에 의하여 태반을 통과하므로 약물의 분자량, 전리상태, 지방용해

집 중

# 임신초기 약물복용, 태아에 어떤 영향 미치나 ①

조 수 용 · 고대 구로병원 산부인과 교수

인으로 알려져 있으나 기형의 원인을 알 수 없는 경우가 대부분이다. 또 태아 주위 모든 요소가 직간접적으로 태아에게 영향을 줄 수 있음을 고려할 때 거의 모든 투약이 기형 유발의 위험성을 갖고 있다 할 수 있겠다.

그러나 이러한 가능성이 있다 하여 약물을 투여하지 않을 경우 태아 뿐만 아니라 산모 건강에도 치명적인 결과를 낳을 수 있으며 태아 건강에 무해함이 증명된 약물도 투약을 기피하여 산모의 증상을 경감시켜 주지 못하고 있는 것도 사실이다.

태아와 산모의 건강을 동시에 증진시킬 수 있는 안전한 투약과 임신사실을 모르고 투약한 산모의 상담을 위해 임신초기 약물복용이 태아에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

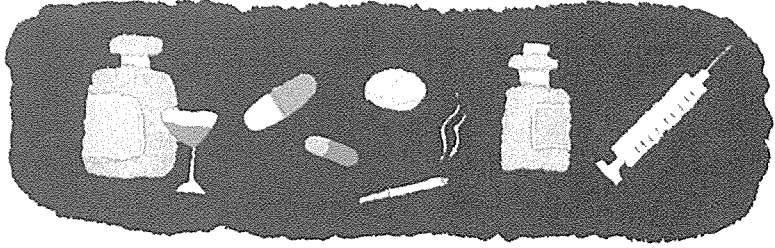
성 등의 약물 특성과 태반의 혈류량 등의 영향을 받는다.

복용한 약물이 모체보다는 태아에 더 큰 영향을 미치는데, 그 이유는 태아의 약물대사 및 배설 능력이 미성숙 상태에 있어 약물대사 및 배설이 태반을 통하여 모체에서 이루어지기 때문이다.

## 3. 기형 발생 원인으로서는 약물요인

약물이 임신에 미치는 영향에 대해서는 1950년대 말 독일에서의 thalidomide 사건이 대표적인 사건이다. 당시 이 약물은 임신오조제로 사용되었는데, 서독에서만 5,000건 이상의 사지 기형아가 분만되었고 현재는

2,600명이 생존해 있다. 당시 연구 결과 임신 35~45일 사이에 복용한 예에서 가장 심한 기형을 보였고 병원과 약국에서 이 약물을 회수하고 생산을 중지하자 사지 기형은 그후 일년만에 더 이상 발생하지 않았다는 사실이다.



이것은 유전적 감수성이 있는 태아가 환경적 요인(약물·감염·산모질환·방사선 등)이 추가하여 위험역치 이상으로 영향을 받아 기형으로 발생하는데 산모에 따라 그 역치가 다르기 때문이다.

기형유발물질로서 약물의 태아에 대한 작용은 영향이 없는 경우, 유산, 기형, 성장부전, 기능부전, 발암, 그리고 돌연변이 등의 7가지로 발현되는데, 이것은 태아에 도달하는 약물의 용량, 약물 노출 당시의 임신주수, 노출기간, 모체 및 태아의 유전자형, 동시에 노출된 다른 약물 등의 영향을 받는다.

임신 중 복용했던 약물이 기형을 유발할 것인가에 대한 판단은 실제로 매우 어렵다. 그 이유는 여러 약물이 동시에 투여되는 경우가 많고 모체가 태아기형을 유발할 수 있는 상태(당뇨병·항암제 치료중·갑상선 기능항진증)에 있을 때가 있으며 특정 약물을 사용한 동물 실험의 결과가 인간에서의 결과와 일치하지 않는 경우가 허다하기 때문이다.

#### 4. 기형의 발생 시기

임신 중 사용된 약물이 기형을 유발시키는 최기형 인자(teratogen)-태생기의 노출로 인해 출생 후 신생아의 형태나 기능에 영구적인 변형을 유발하는 물질이나 요인-의 원인이 되는가를 결정하는데 가장 중요한 것은 사용된 시기의 임신주수라 할 수 있다.

##### 1) 난자기(the ovum)

수정에서 배엽형성이 되면서 착상이 되기까지의 기간을 말한다. 수정란이 분열하여 포배

를 형성하고 자궁내막에 착상하는데는 보통 1주일이 소요되고 이 시기에는 조직이 모체에 연결되어 있지 않고 동등 떠 있는 상태이다.

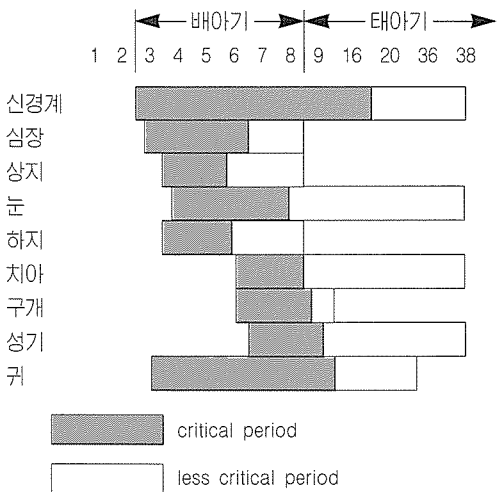
이 시기에서 약물의 태아에 대한 작용은 유산(abortion)의 형태로 나타나며 형태 발생(morphogenesis)에는 거의 영향이 없다고 알려져 있는데, 그 이유는 이 시기에는 발생란이 손상을 받으면 죽거나 아니면 완전히 재생(regeneration)될 수 있기 때문이다('all-or-none' effect) (Kalter,1983).

##### 2) 배아기(the embryonic period)

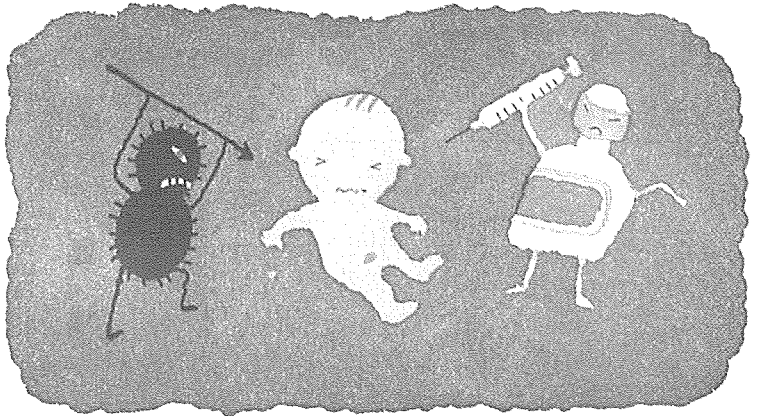
수정 후 3주부터 8주까지, 최종 월경일로부터 5주에서 10주까지는 장기 형성기(organogenesis) 또는 배아 형성기(embryogenesis)로서 이 시기는 중요 장기 기형이 유발될 수 있는 결정적 시기(critical period)이다.

각 장기에 따라 분화시기가 다르므로 어느 시기에 노출되었느냐에 따라 다른 기형이 발생할 수 있다. 또 장기분화는 그 속도가 다르

<그림> 임신기간 중 장기기형의 결정적 시기



로 기형발생의 빈도는 각 장기마다 다를 수 있다. 예를 들면 신경계는 전 임신 기간에 걸쳐 분화 및 발달을 계속하므로 거의 모든 시기의 태아가 영향을 받을 수 있으나 구개(cleft palate)의 경우 수정 후 5주째 발생되기 시작하여 12주면 봉합되므로 결정적 시기가 짧다.



### 3) 태아기(the fetal period)

수정 후 9주 이후는 태아성장기(fetogenesis)로, 각 장기의 기능적 성장이 일어나는 시기이므로 기형발생은 드물다고 할 수 있으나 생식기 및 신경계처럼 이 시기에도 분화가 계속되는 장기의 경우 기형이 발생할 수 있다.

이 시기의 약물의 영향은 주로 성장지연이나 기능부전으로 발현된다(Hill, 1979). 최근 행동기형(behavioral teratology)의 개념이 대두되어 출생 후의 심리발달에도 관심이 모아지고 있다.

## 5. 기형 유발 약물의 분류

지금까지 동물실험에서 최기형 인자라고 알려진 약물은 800여개라고 보고되고 있으며(Globus, 1980), Shepard(1986, 1989)는 확실한 기형을 유발시키는 약물 22종을 보고했다.

최기형인자로 증명되었거나 의심스러운 약물은, ACE inhibitor · Androgen · Coumarins · Alcohol · Busulfan · Chlorbiphenyls · Aminopterin · Carbamazepine · Cyclophosphamide · Danazol · Methimazole · Tetracycline · Diethylstilbesterol(DES) · Methotrexate · Trimethadione · Etretnate · Penicillamine · Valproic acid · Isotretinoin · Phenytoin · Lithium · Radioactive iodine 등이다.

미국의 FDA(Food and Drug Administration)에서는 약물을 임신 중 사용할 때의 득과 실을 비교하여 A·B·C·D·X의 5가지로 분류하고 있다. 이 분류는 임신 중 약물 투여에 의한 태아 전반에 걸친 영향을 나타내는 것이기 때문에 일반적으로 사용하기에 좋은 지침이 된다.

1) A그룹 : 인간에서 태아에게 아무런 위험 부담 없이 사용할 수 있는 약물로, 대표적인 것은 Multivitamin 이다.

2) B그룹 : 동물 및 인간에서 증명할 수 있는 기형의 예가 없었던 약물로 페니실린과 인슐린 같은 약물을 말한다.

3) C그룹 : 동물실험에서 유해하다고 판정되었으나 인간에서는 유해하다고 인정할만한 문헌보고가 없는 약물로, 대부분의 약물이 이에 속한다.

4) D그룹 : 동물실험에서 뿐만 아니라 인간에서도 기형이 유발된다고 증명된 약물로서, 이 약물을 산모에게 투여할 경우 해로움보다는 이득이 많다고 판정된 것들이다. 대표적인 것은 갑상선기능항진증에 사용되는 Propylthiouracil과 항암제들이다.

5) X그룹 : 동물실험에서 뿐만 아니라 인간에게도 기형이 유발된다고 증명된 약물인 것은 D그룹과 마찬가지로, 이 약물을 산모에게 사용할 경우 이득보다는 해로움이 더 많으므로 절대 사용하지 말아야 한다.(예: 여드름 치료제인 Isotretinoin) 