

산전에 투여한 Ambroxol의 신생아 호흡 곤란 증후군 예방 효과

영남대학교 의과대학 소아과학교실, 산부인과학교실*
이은실 · 김경아 · 신순문 · 고민환* · 이태형*

The Preventive Effect of Antenatal Administration of Ambroxol on the Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Eun Sil Lee, Kyung Ah Kim, Son Moon Shin
Min Whan Koh*, Tae Hyung Lee*

*Department of Pediatrics and Obstetrics & Gynecology**
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

- Abstract -

This study was conducted to evaluate the effect of the antenatal ambroxol administration to mothers who were in danger of imminent preterm delivery in preventing the neonatal respiratory distress syndrome(RDS). Forty-two preterm newborn infants who were delivered at Yeungnam University Hospital from January 1996 to December 1997 were divided into two groups, 21 in ambroxol-treated group and 21 in control group.

Six cases of the respiratory distress syndrome were developed from 21 ambroxol-treated infants, but 13 cases of RDS, from 21 control infants. This result indicated a significant reduction of the occurrence of RDS by antenatal administration of ambroxol ($p < 0.05$).

There were no differences in the occurrence of adverse effects of ambroxol in mothers between the two groups. There was also no difference between pre- and post-treatment hematologic and biochemical parameters in ambroxol-treated group.

In conclusion, when premature delivery is expected, the administration of ambroxol before delivery enhances lung maturation in premature newborn infants and prevents the occurrence of respiratory distress syndrome without significant adverse effects.

Key Words: Ambroxol, Respiratory distress syndrome, Prematurity

서 론

미숙아는 태어나 산모의 문제, 태반이상과 자궁의 이상과 조기 양막 파수, 양수 과다증 등의 원인으로 태어나게 된다(Kliegman, 1996). 그 중 많은 빈도를 차지하는 것 중의 하나가 조기 양막 파수로 인한 조기 분만이다. 현재까지 조기 분만을 예방하거나 억제하기 위한 직접적인 노력은 많았으나 아직까지도 뚜렷하게 효과적인 방법이 없는 것으로 알려져 있어 앞으로는 조기 분만의 빈도는 감소하지 않을 것으로 생각된다. 여러 가지 원인에 의해 만삭 이전에 태어난 미숙아는 신생아 호흡 곤란 증후군, 뇌실 내 출혈, 괴사성 장염, 감염 등 여러 가지 불리한 점을 가지고 있으며(Kliegman, 1996), 이런 여러 가지 합병증 중에서도 신생아 호흡 곤란 증후군은 가장 빈도가 높고 사망률도 높은 질병이다. 신생아 호흡 곤란 증후군은 재태 연령과 반비례하여 발생 빈도가 증가하며 신생아 출생의 1.5%에서 나타난다(Avery, 1986). 신생아 호흡 곤란 증후군은 폐포의 지속적인 팽창을 유지하는데 필요한 폐 표면 활성제가 부족하여 발생하므로 미숙아의 신생아 호흡 곤란 증후군을 예방하기 위한 노력으로 폐 표면 활성제의 생성을 증가시키는 몇 가지 약제들이 연구되어 왔다. 그 중에서도 자궁 내 성장기 동안에 폐 표면 활성제 생성을 증가시킴으로써 태아의 폐 성숙을 촉진시킨다고 하는 스테로이드에 대하여 많은 연구가 이루어졌으며(Papageorgiou, 1979; Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy, 1981; Papageorgiou, 1981), 실제 임상에서도 신생아 호흡 곤란 증후군을 예방하는 목적으로 사용되었다. 그러나 출산하기 1주 전부터 치료한 경우, 재태 연령이 30주 이전 또는 34주 이후인 경우 그리고 남아인 경우에서의 신생아 호흡 곤란 증후군 예방에 대한 스테로이드의 효과는 미약하며(Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy, 1981), 스테로이드의 사용이 산모와 태아 감염에 중요한 위험 요인이 되고 감염은 미숙아에게 치명적일 수가 있기 때문에 이 약의 사용이 제한적이다. 따라서 스테로이드 외의 약제로서 태아의 폐를 성숙시킬 수 있는 것으로 알려진 ambroxol과 aminophylline에 관하여 연구되었으나 aminophylline은 태아 폐의 성숙과 폐 표

면 활성제 생성에는 아주 미약한 효과만을 가진다고 알려져 있다(Di Renzo, 1989). Bromhexine의 대사물인 ambroxol에 대해 Wauer 등(1982)과 Kimya 등(1995)은 미숙아에서 신생아 호흡 곤란 증후군 발생 빈도를 줄여준다고 보고하였고, Wolff 등(1987)은 산모에게 ambroxol을 사용한 경우가 스테로이드를 사용했던 경우보다 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생이 적었고 또한 부작용도 적게 나타났다고 하였다. 그러나 Dani 등(1997)은 출생 전 산모에게 ambroxol을 투여한 군에서의 신생아 호흡 곤란 증후군 발생 빈도는 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없다고 하였고, Salzer 등(1986)은 betamethasone과 ambroxol을 사용한 두 군에서의 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도는 비슷하다고 하였다. 그리고 Heytmanek 등(1990)은 ambroxol 사용군의 신생아 호흡 곤란 증후군 빈도는 대조군과 비슷하며 오히려 일시적이고 경미한 신생아 호흡 곤란 증후군은 ambroxol을 투여한 군에서 약간 더 많았다고 하였다. 이와 같이 신생아 호흡 곤란 증후군에 대한 ambroxol의 효과와 부작용에 관한 연구는 많지 않을 뿐 아니라 그 결과에 대해서도 일치된 의견이 제시되지 않고 있다.

이에 저자들은 출생 전 산모에게 투여한 ambroxol이 신생아 호흡 곤란 증후군 발생의 예방에 도움이 되는지, 또 그 부작용의 유무에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 1997년 12월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 산부인과에 입원하였던 재태연령 36주 이전의 미숙아의 출산이 예견되는 산모로서, 약물의 투여 후 출산까지 24시간 이상이 경과되었던 경우에서, 산모의 마지막 월경일로부터 산출한 임신 기간이 초음파 검사와 일치하고 태아 성숙도를 증진시키기 위해 다른 약물을 투여한 적이 없었으며 약물 투여에 대해 동의를 했던 산모 14명(단태 임신 산모 7명, 쌍태 임신 산모 7명)에게 분만 전에 ambroxol을 투여하였고 동일한 조건의 산모 21명(단태 임신 산모 21명)을 대조군으로 하였다. Am-

broxol 사용군과 대조군의 선정은 무작위로 하였고 갑상선 기능 항진증이 있는 산모는 대상에서 제외하였다.

재태 연령은 산모의 마지막 월경일을 기준으로 계산하였다. Ambroxol을 사용한 산모에게는 약물 투여 전, 후에 체중, 혈압, 체온을 측정하였고 소변 검사, 일반 혈액 검사, 간기능 검사를 시행하였다. 약물 투여 후에 나타나는 증상을 기록하도록 하였고 약물 투여 전, 후의 태아 심박수를 측정하였다.

Ambroxol 사용군 산모에게 투여한 ambroxol (Mucosolvan®, Boehringer Ingelheim)은 1,000mg을 5% glucose 용액 250mL에 녹여 2시간 이상에 걸쳐 하루 한 번 정주되었으며 3일에서 5일간 투여되었다. 대조군에게는 동량의 생리 식염수를 ambroxol 사용군과 같은 방법으로 정주하였다.

태어난 신생아는 출생시 신장, 체중, 두위를 측정하였고 1분, 5분 Apgar score을 측정하였으며 폐성숙도의 평가는 microbubble test(Pattle 등, 1983)로 하였다. 호흡 곤란 증후군의 발생에 대한 판정은 Leuerti 등(1987)에 의한 임상적 증상 기준과 동맥혈 가스 분석, Bomsel classification (Bomsel, 1970)에 의한 방사선 진단 기준을 토대로 하였다. 통계적 검정은 paired t-test로 하였다.

성 적

1. 조기 분만의 원인

초기 분만의 원인으로는 조기 양막 파수에 의한 조기 진통이 대조군에서 18례, ambroxol 사용군에서는 17례로 가장 많았으며, 임신성 고혈압은 대조군과 ambroxol 사용군에서 각각 2례, 질 출혈은 대조군 1례, ambroxol 사용군에서는 2례가 있었다(표 1).

Table 1. Causes of preterm delivery

| | Control(n=21) | Ambroxol(n=21) |
|------------------|---------------|----------------|
| Preterm labor | 18 | 17 |
| PIH | 2 | 2 |
| Vaginal bleeding | 1 | 2 |
| Total | 21 | 21 |

PIH: Pregnancy induced hypertension.

2. 대상 미숙아의 특징

Ambroxol 사용군 산모에게서 출생한 미숙아 및 대조군 산모에게서 출생한 미숙아 사이에서의 평균 재태 연령, 남녀 비, 출생 체중과 1, 5분 Apgar 점수가 7점 미만인 미숙아의 수는 유의한 차이는 없었다(표 2).

Table 2. Characteristics of premature infants

| | Control(n=21) | Ambroxol(n=21) |
|------------------------|---------------|----------------|
| Gestational age(weeks) | 31.2±2.9 | 32.2±2.1 |
| Sex(male/female) | 12/9 | 12/9 |
| Birth weight(gram) | 1491.4±369.6 | 1691.4±335.7 |
| Apgar score<7 at 1min. | 14 | 12 |
| Apgar score<7 at 5min. | 9 | 8 |
| Duration of ROM(hours) | 84.5±9.6 | 102±12.9 |

ROM: Rupture of membrane.

3. 임상적 경과

대조군에서는 남아 12명 중 9명, 여아 9명 중 4명에서 신생아 호흡 곤란 증후군이 발생하였고 ambroxol 사용군에서는 남아 12명 중 3명, 여아 9명 중 3명에서 신생아 호흡 곤란 증후군이 발생하여 두 군간에 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 출생 후 산소 치료가 필요했던 미숙아는 대조군의 경우는 18명, ambroxol 사용군에서는 9명이었으며, 인공 환기를 필요로 했던 경우는 대조군에서는 12명, 그리고 ambroxol 사용군에서는 8명이었다. 산소치료가 필요했던 시간은 ambroxol 사용 군에서 낮았으나 인공 환기가 필요하였던 시간은 ambroxol 사용 군에서 더 길었다(표 3). 미숙아에게 나타난 주산기 합병증의 빈도는 그 종류에 따라 ambroxol 사용군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없거나 ambroxol 군에서의 발생이 적었다(표 3).

4. Ambroxol 투여 전과 후의 산모의 혈액학적·생화학적 검사 및 부작용

Ambroxol 사용군의 산모에서 ambroxol 투여 전, 후의 체중, 혈압, 체온과 소변 검사, 백혈구, 혈색소, 혈소판, 혈청 전해질, BUN, creatinine, 그리고 간기능 검사 결과에서 유의한 정도의 변화를

Table 3. Morbidity after delivery

| | Control(n=21) | Ambroxol(n=21) |
|--|---------------|----------------|
| RDS(male/female) | 13(9/4) | 6(3/3)* |
| Surfactant therapy | 9 | 2 |
| Duration of O ₂ demand(hours) | 8.6±10.4 | 7.4±8.5 |
| Duration of ventilator care(hours) | 3.5± 2.6 | 4.1±3.7 |
| Sepsis | 1 | 0 |
| Pncumonia | 3 | 3 |
| Pulmonary hemorrhage | 3 | 1 |
| PAL | 1 | 0 |
| Brochopulmonary dysplasia | 2 | 0 |
| Patent ductus arteriosus | 0 | 0 |
| Necrotizing enterocolitis | 3 | 3 |
| Urinary tract infection | 1 | 1 |
| Meningitis | 0 | 0 |
| Anemia | 3 | 2 |

* p < 0.05.

PAL: Pulmonary alveolar leakage.

Table 4. Values of hematologic, biochemical parameters and vital signs of mothers before and after ambroxol administration(n=14)

| | Before ambroxol administration | After ambroxol administration |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Blood pressure(mmHg) | | |
| Systolic | 116.3 ± 7.6 | 115.8 ± 6.1 |
| Diastolic | 74.7 ± 5.9 | 76.3 ± 7.6 |
| Body temperature(°C) | 36.7 ± 0.2 | 36.8 ± 0.2 |
| Hematologic parameter | | |
| Hemoglobin(g/dL) | 9.9 ± 1.4 | 9.3 ± 1.2 |
| Hematocrit(%) | 29.2 ± 3.9 | 27.2 ± 3.5* |
| WBC(10 ⁹ /mm ³) | 9.1 ± 2.4 | 12.0 ± 6.1 |
| Platelet(×10 ⁹ /L) | 195.8 ± 66.3 | 211.5 ± 46.5 |
| Biochemical parameter | | |
| Sodium(mEq/L) | 138.4 ± 3.1 | 136.3 ± 6.9 |
| Potassium(mEq/L) | 3.5 ± 0.8 | 3.7 ± 0.5 |
| Chloride(mEq/L) | 106.8 ± 5.1 | 107.8 ± 4.2 |
| Blood urea nitrogen(mg/dL) | 6.5 ± 1.9 | 5.0 ± 1.4 |
| Creatinine(mg/dL) | 0.82 ± 0.1 | 0.80 ± 0.1 |
| GOT(U/L) | 18.3 ± 11.1 | 17.5 ± 5.9 |
| GPT(U/L) | 12.5 ± 13.1 | 13.1 ± 8.7 |

* p < 0.05.

관찰할 수 없었다(표 4).

Ambroxol 사용군에서 부작용으로 산모 3명이 경미한 정도의 오심을 호소하였으나 구토, 두통, 현기증, 알레르기 반응 등은 나타나지 않았다(표 4).

고 찰

Ambroxol은 기관지의 분비물을 증가시켜 호흡기 질환의 거담제로 사용하였으나(Puschmann 등, 1978) 여러 연구자들(Egberts 등, 1976; Van Petten 등, 1978; Post 등, 1983; Heath와 Jacobson, 1985)이 제 2형 폐 세포에서 폐 표면 활성제 생성을 증가시킴을 증명하였다. Ambroxol은 섬유아세포에 간접적으로 작용하는 것이 아니라 제 2형 폐세포에 직접적으로 작용하며 임신 중 ambroxol을 정맥내로 주입하면 양수에 폐 표면 활성제 phospholipid을 증가시킨다(Wauer 등, 1982)고 알려져 있다.

그리고 ambroxol은 전신 이용률(systemic availability)이 높고(Vergin 등, 1985), 태반 통과가 용이하여 태아의 폐와 간에 축적되며, 태아의 폐에서 폐 표면 활성제 분비를 포함하여 세포 내 소기관을 자극하여 양수와 태아 기관지 내 액의 표면 활성제의 phospholipid을 증가시킨다(Post 등, 1983). Disse 등(1987)은 ambroxol이 표면 활성제의 phospholipid 중 phosphatidylcholine 합성을 증가시키고 phosphatidylglycerol 분해를 감소시킨다고 하였으며, Nowak 등(1994)은 ambroxol이 폐 표면 활성제 생성을 증가시킬 뿐 아니라 산화 반응의 공격(oxidative damage)에 대하여 폐 표면 활성제를 보호하는 역할도 한다고 하였다.

최근 reactive oxygen species와 유리기(free radical)의 지방 과산화(lipid peroxidation)는 여러 가지 폐 질환을 유발하는 병리학적 변화를 가져온다고 하며, 따라서 항산화제의 방어작용이 폐 질환의 예방에 중요한 역할을 하며, 이러한 작용을 하는 약제들 중 하나가 ambroxol(2-amino-3, 5-dibromo -N-(trans-4-hydroxy- cyclohexyl) benzylamine)이라고 할 수 있다. Ambroxol은 지방의 과산화의 억제 기능을 가진 항산화제인 N-acetylcysteine과 효과가 거의 동일한 항산화 작용을 가졌다고 하였다(Nowak

등, 1993).

신생아 호흡 곤란증을 다루는 데 있어 가장 바람직한 치료는 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생을 예방하는 것이다. 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생을 예방하기 위해 사용되는 스테로이드는 섬유아세포에 작용하여 섬유아세포-폐세포 인자를 분비하여 폐의 성숙을 유도한다(Post와 Smith, 1984). 그리고 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도가 남자에서 높은 것은 안드로젠이 태아의 폐 섬유아세포에 의해 분비되는 섬유아세포-폐세포 인자 분비를 방해하기 때문이라고 한다(Nielsen, 1982). 그러므로 스테로이드는 특히 남아에게 더 효과적이라고 하나 그 부작용 때문에 사용에는 상당한 제한이 있을 수 밖에 없으며 특히 감염에 감수성이 큰 미숙아에게는 치명적일 수가 있다.

Wauer 등(1982)과 Kimya 등(1995)의 보고에 의하면 대조군에 비해 ambroxol을 사용한 군에서 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도가 적을 뿐 아니라 폐혈증에 의한 사망률의 빈도도 적다고 하였으며, Luerti 등(1987)은 ambroxol과 스테로이드를 사용하여 신생아 호흡 곤란 증후군의 빈도를 비교한 연구에서 betamethasone 사용군에 비해 ambroxol 사용군에서의 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생이 적었다고 하였다.

Ambroxol은 면역 작용에 관여하는 세포의 기능에는 변화를 일으키지 않으며, 백혈구의 주화성(chemotaxis)은 오히려 증가시키고, 호흡기에서의 mucociliary 운동성을 증가시켜 병적인 균이 표적 기관에 붙는 것을 예방한다고 하였다(Lazzanin 등, 1986). 또 ambroxol의 가장 큰 장점 중의 하나는 *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Proteus*, *E. coli*에 대해 직접적인 항균 작용이 있다고 하여(Curti과 Genghini, 1989), 스테로이드 사용시 우려되는 감염에 대한 부작용의 발생을 걱정하지 않아도 되는 장점을 가진 약으로 생각된다.

생성된 폐 표면 활성제가 폐포내에 존재하기 전에 태아 폐 조직에서 포화 phosphatidylcholine의 지속적인 축적이 있어야 한다(Clements과 Tooley, 1977; Possmayer, 1984). 그러나 재태 기간 34주를 지나야만 폐 표면 활성제가 양수 내에 소량 또는 미성숙한 형태로나마 존재하게 되므로(Hallman과

Glick, 1976; Kulovich 등, 1979), 재태 기간 34주 이전의 미숙아에서는 폐 표면 활성제의 합성 경로가 불완전하며 제 2형 폐세포의 분비 능력이 효과적이지 못하다. 신생아 호흡 곤란 증후군을 가진 환자 중 일부에서는 세포 내 내인성 폐 표면 활성제가 존재하기는 하지만, 폐포 내로의 효과적인 분비가 되지 않는 경우가 있다고 한다. Disse(1987)와 Wauer 등(1989)에 의하면 태아와 미성숙 동물에서 ambroxol은 폐 표면 활성제의 합성뿐만 아니라 분비도 증가시키므로 미숙아의 신생아 호흡 곤란 증후군에 매우 효과적이라고 한다. 또 Wauer 등(1992)의 연구에서는 ambroxol 군에서 인공 환기나 자발 호흡을 하는 영아의 폐의 역학(pulmonary mechanics)을 호전시킨다. 그리고 대조군에 비해 기관지 폐 이형성증, 뇌실내 출혈의 빈도가 현저히 낮았다고 하였으며, 미숙아에게 신생아 호흡 곤란 증후군이 발생한 경우에 사용하는 폐 표면 활성제 rescue 치료와 비교하여 연구하였는데 폐 표면 활성제 rescue 치료와는 달리 기흉, 폐간질기종(pulmonary interstitial emphysema), 사망률의 빈도는 감소시키지 못하였으나, 기관지 폐 이형성증, 뇌실내 출혈, 폐렴은 현저히 감소하였으며 ambroxol의 부작용은 없었다고 하였다.

본 연구의 대상 환자의 특성에서 두 군간에 의미 있는 차이가 없는 미숙아를 대상으로 하여 연구한 결과 대조군에 비해 ambroxol 군에서 신생아 호흡 곤란 증후군의 빈도가 의미있게 적은 것을 증명하였고 부작용도 뚜렷하게 나타나는 것이 없었다. 그러나 Lowenberg 등(1981)은 동물을 대상으로 한 연구에서 ambroxol은 폐 표면 활성제 합성에 영향이 없었다고 하였으며 산모에게 투여된 ambroxol이 태아의 폐 표면 활성제를 자극하는 효과는 있으나 이것이 비례적으로 신생아 호흡 곤란 증후군 빈도를 감소시키지는 않는다고 주장하고 있고, Salzer 등(1986)과 Heytmanek 등(1990)의 연구에서도 신생아 호흡 곤란 증후군에서 ambroxol의 효과에 대해 부정적인 견해를 보이고 있다. 또, 유럽에서는 ambroxol이 신생아 호흡 곤란 증후군 예방에 효과가 있는지에 대해서 많은 연구가 되어 왔으나 미국 등에서는 ambroxol에 대한 연구와 임상 적용이 미흡한 점이 있는 것으로 보아 ambroxol의 신생아 호흡 곤란 증후군 예방에 관한 유용성과 그 부작용

에 대한 연구는 지속되어야 할 것으로 생각된다.

그러나 본 연구에서는 미숙아 출생 전 산모에게 투여한 ambroxol은 폐 표면 활성제의 합성을 증가시켜 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도를 감소시켰고, 미숙아에서 발생할 수 있는 합병증도 대조군에 비해 낮아 미숙아로 태어날 것이 예견되는 산모에게 ambroxol을 투여하는 것은 바람직한 예방책일 것으로 생각된다.

요 약

미숙아의 여러 가지 합병증 중에서도 신생아 호흡 곤란 증후군은 가장 빈도가 높고 사망률도 높은 질병이다. 이제까지 많은 저자들이 자궁내 성장기 동안에 폐 표면 활성제 생성을 증가시킴으로써 신생아 호흡 곤란 증후군을 예방할 수 있는 약제로 corticosteroid에 대한 연구를 하였으나, 산모와 태아 감염에 중요한 위험 요인이 되어 이 약의 사용이 제한적이다. 따라서 steroid의 부작용 때문에 태아의 폐를 성숙시킬 수 있는 ambroxol에 관심을 가지게 되었으며 이에 저자들은 출생 전 산모에게 투여한 ambroxol이 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도에 어떤 영향을 미치는지와 그 부작용에 대해 알아보고자 하였다.

1996년 1월부터 1997년 12월까지 영남대학교 의과대학 부속 병원 산부인과에 입원하였던 36주 이전의 조산이 예견된 산모에게 ambroxol (Mucosolvan®, Boehringer Ingelheim) 1,000mg을 5% glucose 용액에 녹여 2시간 이상 정주하며 3일에서 5일간 투여하였다. 또한 대조군에서는 생리 식염수를 정주하였다.

조기 분만의 원인이나 대상 환아 평균 재태 연령, 남녀비, 출생 체중과 1, 5분 Apgar 점수가 7점 미만인 미숙아의 수에는 양 군간의 의미있는 차이는 없었다. 그러나 대조군에서는 21명 중 13명에서 신생아 호흡 곤란 증후군이 발생하였고 ambroxol 사용군에서는 21명 중 6명에서 신생아 호흡 곤란 증후군이 발생하여 두 군간에 의미있는 차이가 있었다($p < 0.05$). 출생 후 산소 치료와 인공 환기를 필요로 했던 경우는 대조군에서는 각각 18, 12명이었고 ambroxol 사

용군에서는 각각 9, 8명이었다. 산소치료를 요구된 시간은 ambroxol 군에서 낮았으나 인공 환기가 필요하였던 시간은 ambroxol 군에서 더 길었다. 그 외 미숙아에게 나타난 주산기 합병증의 빈도는 ambroxol 사용군과 대조군을 비교해 보면 두 군이 같거나 ambroxol 군이 더 적었다. Ambroxol 투여 전과 후의 산모의 혈액학적, 생화학적 검사에 의미있는 변화는 없었다. 그리고 ambroxol 사용군에서 산모가 호소하는 부작용으로는 경미한 오심이 3례 있었으나 구토, 두통이나 현기증, 알레르기 반응 등은 나타나지 않았다.

그러므로 본 연구에서는 미숙아 출생 전 산모에게 투여한 ambroxol은 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도를 감소시킨다고 생각되며 이를 위해 산모에게 안전하게 사용할 수 있는 약제로 생각된다.

참 고 문 헌

Avery ME, Taeusch HW, Floros J: Surfactant replacement [editorial]. *N Engl J Med* 315(13): 825-826, 1986.

Bomssel F: Radiologic study of hyaline membrane disease: 110 cases. *J Radiol Electrol Med Nucl* 51(5): 259-268, 1970.

Clements JA, Tooley WH: Kinetics of surface-active material in the fetal lung. *In* Hudson WA: Development of the lung. Marcel Dekker Co, New York, 1977, pp 349-366.

Collaborative group on antenatal steroid therapy: Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 141(3): 276-287, 1981.

Curti PC, Genghini M: Role of surfactant in alveolar defence against inhaled particles. *Respiration* 55(Suppl 1): 60-67, 1989.

Dani C, Grella PV, Lazzarin L, Rubaltelli FF: Antenatal ambroxol treatment does not prevent the respiratory distress syndrome in premature infants. *Eur J Pediatr* 156(5): 392-393, 1997.

Di Renzo GC, Anceschi MM, Cosmi EV: Lung

- surfactant enhancement in utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 32(1): 1-11, 1989.
- Disse BG: The pharmacology of ambroxol-review and new results. *Eur J Respir Dis Suppl* 153: 255-262, 1987.
- Egberts J, Fontijne P, Wamsteker K: Indication of increase of the lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio in lung fluid of lambs maternally treated with metabolite VIII of bisolvon. *Biol Neonate* 29(5-6): 315-322, 1976.
- Hallman M, Gluck L: Phosphatidylglycerol in lung surfactant. III. Possible modifier of surfactant function. *J Lipid Res* 17(3): 257-262, 1976.
- Heath MF, Jacobson W: The inhibition of lysosomal phospholipase A from rabbit lung by ambroxol and its consequences for pulmonary surfactant. *Lung* 163(6): 337-344, 1985.
- Heytmanek G, Salzer H, Vityska Binstorfer E, Genger H, Metka M, Pfersmann R, Wolff F, et al.: Ambroxol versus betamethasone for the promotion of antepartum lung maturity in pathological pregnancies. *Wien Klin Wochenschr* 102(15): 443-448, 1990.
- Kimya Y, Kucukkomurcu S, Ozan H, Uncu G: Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. Beneficial and adverse effects. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22(3): 204-211, 1995.
- Kliegman RM: The fetus and the neonatal infant. *In* Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM: *Textbook of pediatrics*, 15th ed, W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 455.
- Kulovich MV, Hallman MB, Gluck L: The lung profile. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135(1): 57-63, 1979.
- Lazzarin A, Luerti M, Capsoni F, Galli M, Uberti Foppa C, Zavattini G, Corbella E: A study of cellular immunity in newborns after prevention of respiratory distress syndrome (RDS). *Int J Tissue React* 8(2): 157-165, 1986.
- Lorenz U, Ruttgers H, Fux G, Kubli F: Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine metabolite 8. *Am J Obstet Gynecol* 119(8): 1126-1128, 1974.
- Lowenberg E, Jimenez J, Martinez M, Pommier M: Effects of ambroxol (Na 872) on biochemical fetal lung maturity and prevention of the respiratory distress syndrome. *Prog Resp Res* 15: 240-246, 1981.
- Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, Zavattini G: An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome(RDS): multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 15(3): 227-238, 1987.
- Nielsen HC, Zinman HM, Torday JS: Dihydrotestosterone inhibits fetal rabbit pulmonary surfactant production. *J Clin Invest* 69(3): 611-616, 1982.
- Nowak D, Antczak A, Krol M, Bialasiewicz P, Pietras T: Antioxidant properties of Ambroxol. *Free Radic Biol Med* 6(4): 517-522, 1994.
- Nowak D, Pietras T, Antczak A, Krol M, Piasecka G: Ambroxol inhibits endotoxin-induced lipid peroxidation in mice. *Pol J Pharmacol* 45(3): 317-322, 1993.
- Papageorgiou AN, Colle E, Farri Kostopoulos E, Gelfand MM: Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics* 67(5): 614-617, 1981.
- Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM: The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double blind study. *Pediatrics* 63(1): 73-79, 1979.
- Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, Currie JO, et al.: Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 86(8): 615-622, 1979.
- Possmayer F: Biochemistry of pulmonary surfactant during fetal development and in the perinatal period. *In* Robertson B, van Golde IMG, Batenburg J: *Pulmonary surfactant*. Elsevier Co, Amsterdam, 1984, pp 295-350.
- Post M, Batenburg JJ, Schuurmans EA, Oldenburg V, van der Molen AJ, van Golde LM: The perfused rat lung as a model for studies

- on the formation of surfactant and the effect of Ambroxol on this process. *Lung* 161(6): 349-359, 1983.
- Post M, Smith BT: Effect of fibroblast-pneumonocyte factor on the synthesis of surfactant phospholipids in type II cells from fetal rat lung. *Biochim Biophys Acta* 793(2): 297-299, 1984.
- Puschmann S, Engelhorn R: Pharmacological study on the bromhexine metabolite ambroxol. *Arzneimittelforschung* 28(5a): 889-898, 1978.
- Salzer H, Weidinger H, Simbruner G, Vytiska Binstorfer E: Ambroxol versus betamethasone for stimulating antepartal lung maturity - a multicenter study. *Z Geburtshilfe Perinatol* 190(1): 49-59, 1986.
- Van Petten GR, Mears GJ, Taylor PJ: The effects of NA872 on pulmonary maturation in the fetal lamb and rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 130(1): 35-40, 1978.
- Vergin H, Bishop Freudling GB, Miczka M, Nitsche V, Strobel K, Matzkies F: The pharmacokinetics and bioequivalence of various dosage forms of ambroxol. *Arzneimittelforschung* 35(10): 1591-1595, 1985.
- Von Seefeld H, Weiss JM, Eberhardt H: Stimulation of lung maturity: investigation of ambroxol in various animal models. *Acta Physiol Hung* 65(3): 305-312, 1985.
- Wauer RR, Schmalisch G, Bohme B, Arand J, Lehmann D: Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 151(5): 357-363, 1992.
- Wauer RR, Schmalisch G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Huth M: Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease. *Eur Respir J Suppl.* 3: 57S-65S, 1989.
- Wauer RR, Schmalisch G, Menzel K, Schroder M, Muller K, Tiller R, Methfessel G, et al.: The antenatal use of ambroxol(bromhexine metabolite M) to prevent hyaline membrane disease: a controlled double-blind study. *Int J Biol Res Pregnancy* 3(2): 84-91, 1982.
- Wolff F, Ponnath H, Wiest W: Induction of fetal lung maturation using ambroxol and betamethasone. Results of an open multicenter study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 47(1): 19-25, 1987.