임산부의 항균제 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

김태형, 이미숙, 김양수, 우준희

=Abstract=

Antimicrobial Therapy during Pregnancy

Tae Hyong Kim, Mi Sook Lee, Yang Soo Kim, Jun-Hee Woo

Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pregnancy is not associated with increased risk for infectious disease, except for urinary tract infection, chorioamnionitis, endometritis and puerperal sepsis which are results of altered physiology during pregnancy. There are several numbers of infectious diseases in which the rational antimicrobial therapy could not be delayed to the postpartum periods. The first consideration of antimicrobial therapy in pregnant woman is the physiologic change associated with the normal pregnancy; Usually the plasma volume increased with enlarged both hepatic and renal clearance of the drugs. The maternal capacity to metabolize toxic substances decreases as the gestational age increases. Few things are known about the fetal pharmacokinetics of antimicrobial agents, but that the overall contribution seems not to be considerable and the maternal serum level monitoring is enough to keep the fetus from adverse effects. The United States Food and Drug Administration (FDA) had recommended a criteria to select antimicrobial agents during pregnancy according to the known data on the fetal risks of each drugs giving a classification from A to D and X. Antimicrobial agents like penicillins, cephalosporins and erythromycin bases that belong to the class B can be safely used to treat maternal infections. Class C with no adequate human data, should not be primarily considered. But any exposure to the class C antimicrobial agents does not necessarily signify increased fetal risk so that therapeutic abortion should be considered. Even class D drug may be necessary to treat some specific infections, if the benefit is proven. The oldest antimicrobial agent penicillins with well known pharmacokinetics is safely prescribed for the treatment of syphilis and susceptible streptococcal infections. The combination regimen of ampicillin-sulbactam is safe despite known evidence of Coombs' positivity without fetal anomaly. Cephalosporins add good pharmacokinetics properties to the equivalent safety to penicillins. Methyltetrazolethiol group toxicities should be considered but related fetal toxicity is not associated. In case of metronidazole, though potential for carcinogenesis in rodents is known, no human cancer is known till present, and many controlled study on exposed pregnant woman didnot report increased fetal risk. Treatment of tuberculosis during pregnancy is strongly recommended to reduce the rate of neonatal transmission, congenital tuberculosis and abortion, pre-eclampsia, dystorcia.

KEY WORDS : Pregnancy, Antimicrobial therapy, Teratogenicity, Pharmacokinetics.

교신저자 : 우준희

소 속 : 울산대학교 의과대학 내과학교실 서울아산병원 감염내과

주 소 : 서울시 송파구 풍납동 388-1, 138-040

전 화 : (02) 3010-3300 Fax : (02) 3010-6970 E-mail : junheewoo@amc.seoul.kr

서 론

가임연령의 여성은 대부분 젊고 건강하기 때문에 임신이 감염병의 위험을 증가시키지는 않는다고 알려졌다. 그러나 임신의 특이한 생리적인 변화로 인해서 요로감염과 용모양막염, 자궁내막염, 산후패혈증은 예외적으로 빈도가 높고 이러한 경우는 임신 중이라 하더라도 적극적인 항균제 치료가 필요하다. 임신 중 가장 흔한 감염병인 요로감염의 경우는 무증상 세균노라하더라도 치료를 권하고 있다. 그 밖에도 성행위 전염병(Sexually transmitted diseases), 복수 균 감염, 리스테리아증, 라임병 및 HIV감염 산모의 바이러스, 진균, 결핵 등의 감염은 출산의 위험인자가 되기 때문에 감염이 되었을 경우 항균제치료를 미룰 수 없다¹⁾. 반면 질염과 같은 경우는 제1삼분기 후로 치료를 미룰 수도 있다²⁾. 미국식품의약품안전청(FDA) United States Food and Drug Administration(FDA)가 마련한 지침은 사용하고자 하는 약물이 안전성에 대한 평가이므로 사용 경험이 축적되고 안전성이 입증된 약에 대해 우선적인 사용을 권하지만 일반적으로 이 기준이 우발적으로 약물에 노출된 산모에게 임신중절을 권유하는 기준으로 잘못 남용되기도 해서 비난을 받은 바도 있다. 우선적으로도 사용이 권고되지 않는 약이라는 것이 반드시 기형의 위험이 크다는 뜻은 아니라는 것을 임상가는 숙지하여야 할 것이다. 산모의 감염병에 대해 항균제 치료를 하는 것이 일반적으로 태아에게 도움이 되는지 여부는 논란이 있을 수 있다. 가령 용모양막염, 조충감염이나 giardiasis와 같이 감염병을 치료하는 것이 산모에게 필요한 경우가 있고 매독이나 toxoplasmosis와 같이 산모에게는 경미한 감염병이지만 태아의 안전에는 위험이 되기 때문에 오히려 태반을 잘 통과하는 항균제 치료가 필요한 경우도 있다³⁾. 따라서 산모의 감염병을 치료하는 의사는 감염병의 치료의 시기와 가용한 항균제의 안

전성에 대해 최대한 정확히 알아야한다.

임신 중의 생리적 변화

임신 중에는 위배출시간의 지연, 구토 등으로 소화기관을 통한 흡수가 감소한다. 총 체내 수분량(total body water)이 8 liters 까지 증가한다. 증가분의 80%는 세포내 수분에 해당한다. 혈중 알부민 농도가 저하하고 혈장량은 증가한다. 간 및 신 혈류량이 증가하여 약물의 배설도 증가하게 된다. 또한 progesterone의 작용으로 대사가 증대된다. 대부분은 모체의 간 대사이고 태반이나 태아의 간이 기여하는 부분은 유의한 정도는 아니다. 임신의 각 분기별로 고찰해보자면, ① 제1삼 분기(First trimester): 수태된 날로부터 70일 (11주) 까지 기간으로 순환혈액량이 증가하고 간 및 신 혈류량이 증가하여 항균제의 혈중농도가 낮아진다. 이 시기에는 장기가 발생하는 시기이므로 기형이 알려진 약물에의 노출은 심각한 형태 이상을 초래할 수도 있다. 약물에 의한 태아기형의 위험은 수태된 시기로부터 상존하게 되지만 그 중에서도 특히 18일에서 60일 사이가 가장 취약하다. 18일 이전에는 약물노출로 입은 손상이 완전히 회복되어 임신이 지속되거나 그렇지 않은 경우는 태아가 견디지 못하고 유산되는 길로 가게 될 것이므로 의사의 역할이 요구되지 않는다⁴⁾. 18일은 대개 임신한 여성이 처음 월경을 거르게 되는 시기이다. ② 제2삼 분기(second trimester): 이 시기는 대부분의 주요 구조물이 형성되는 시기이다. Corti 기관의 모세포가 발생하는 시기이기 때문에 특히 이 시기에는 aminoglycoside 항균제의 사용이 권장되지 않는다. ③ 제3삼 분기(third trimester): 독성물질을 대사하는 능력이 떨어지는 시기이다. 출산 후 신생아는 자신의 미숙한 대사능력에만 의존해서 독성물질을 처리해야하는 부담을 지니게 된다. 약물의 독성작용으로 출산 후에 나타나는 대표적인 문제로

Table 1. Antimicrobial agents that should be avoided during pregnancy (N)

	First trimester	Second trimester	Third trimester
Tetracyclines	N	N	N
Rifampin	N		
Metronidazole	N		
Aminoglycoside(or with precaution)		N	
Sulfonamides			N
Quinolones			N
Chloramphenicol			N

chloramphenicol에 의한 Gray baby 증후군이나 sulfonamides에 의한 핵황달 등이 알려져 있다 (Table 1).

항균제를 처방할 때 고려되어야 할 사항들

임신의 생리적 변화 중에 가장 눈에 띄는 것은 volume of distribution의 증가이다. 결국 약물의 반감기와 혈중 농도가 임신 전에 비해 낮고 이는 필요에 따라 더 많은 양의 약물이 필요할 수도 있다는 것을 시사한다. 투여경로는 위배출시간의 차이나 구토 등의 요인으로 개인차가 나는 경구투여 보다는 정맥투여가 더 빠른 약물의 확산을 기대할 수 있다. 약물이 태반을 통과하는 방법은 대부분의 항균제의 경우는 단순 확산에 의존하고 소수는 능동적인 방법에 따른다. 단순 확산을 결정하는 인자로는 ① Chorionic villi의 표면적, ② 농도격차, ③ 분자량, ④ 지용성 및 이온화정도, ⑤ 막의 두께 등이 있다. 대부분 약물의 단백결합에 관여하는 단백질은 albumin이다. 결합은 가역적이고 결합 되지 않은 약물만 항균작용이 있다. Sulfa계 항균제는 알부민에 결합을 함으로서 결합되어있던 빌리루빈이 전위시키고 이는 신생아의 황달을 초래하게 된다. 태아의 몸속에서도 약물의 분포와 배설이 일어나지만 아직까지 태아의 약동학에 대해서는 알려진 바가 많지 않고 연구의 난제로 남아있다. 대사를 거치고 태반을 통과한 약물이 태아에게 전달될

경우 제대정맥혈류는 태아의 간을 우회(단락률은 15~40%)해서 들어오기 때문에 배설이 지연된다. 더욱이 태아의 간 및 신장의 대사는 미숙하기 때문에 이론적으로 태아의 조직은 상대적으로 높은 농도의 약물에 노출된다. 그렇지만 태아의 약물의 흡수와 배설은 오직 태반을 통해서만 모체를 통해서 이루어지기 때문에 통상적으로 모체의 혈중농도가 적절하다면 태아에게 예기치 못한 부작용은 매우 드물다.

항균제의 독성 가능성

해마다 많은 종류의 신약들이 개발되어 임상에서 사용되고 있지만 상품화 이전에 임신에 대한 안정성을 평가하고 약을 사용하게 되는 경우는 거의 없다. 그만큼 사람에게 대한 의도적인 노출실험이 불가능하기 때문이므로 신약들의 임신에 대한 안전성 여부는 동물실험의 결과에 의존해서 판단하는 것이 현실이다⁵⁾. 그러나 미국의 경우도 반수 이상의 임신은 계획된 임신이 아니거나, 임신사실을 모르는 상태에서 해마다 많은 산모들은 많은 종류의 약물에 노출되는 일을 경험하게 된다. 이와 같이 우발적으로 약물에 노출된 사람들을 대상으로 한 후향적 역학적 연구를 토대로 FDA는 임신 중의 항균제를 선택하는 지침을 마련하였다. 모든 항균제는 정도의 차이는 있으나 태반을 통과한다. 또한 모든 항균제는 모유에서 측정가능한 정도로 배출된

Table 2. FDA Fetal Risk Summary (1979)

Class	
A	No fetal risk; Proven safe for use during pregnancy
B	Fetal risk not demonstrated in animal or human studies
C	Fetal risk unknown; no adequate human studies
D	Some evidence of fetal risk; may be necessary to use this drug
X	Proven fetal risk; contraindicated for use during pregnancy

다. 약물의 분자량, 지질용해도, 이온화 정도에 따라 그 정도가 결정되나 대부분은 지극히 미량이라서 신생아에게 문제가 발생하는 경우는 드물다. 다만 수유부에서 알려진 문제로는 sulfonamide에 노출될 경우 빌리루빈 증가를 초래할 수 있고 G6PD 결손이 있는 경우 용혈이 발생할 수 있다는 사실 정도이다. 모유를 통한 항균제의 전달이 신생아에 있어서 어떠한 면역학적인 감작을 초래하는지는 아직 이론적인 가설일 뿐이다. 결국 오랜 사용경험에도 뚜렷한 기형의 근거가 없었던 ticarcillin을 제외한 penicillin, cephalosporin, erythromycin base 등은 사용이 추천된다. 반면 fluoroquinolone 등은 충분한 근거가 불충분한 편이다.

FDA 지침의 이해

1979년 처음 제창된 FDA의 약물의 태아위험도 평가기준(Table 2)⁶⁾에 의하면 A는 태아에게 안전성이 확립된 경우지만 실제로 여기에 해당하는 약물은 하나도 없다. B는 사람, 동물 모두 어떠한 태아의 위험도 증명되지 않은 경우이다. C는 적절한 사람 또는 동물을 대상으로 한 연구의 부재로 태아의 위험이 잘 알려지지 않은 경우이다. D는 그러한 위험의 근거가 어느 정도 있다고 판단되는 경우이지만 치료적 목적으로 사용이 고려될 수 있는 약물이다. X는 명백하게 태아의 위험이 규명되어 임신 중에는 어떠한 경우도 사용이 금지되는 약물이다. 전 세계적으로는 FDA의 기준 외에도 호주(Australian Drug Evaluation Committee

(ADEC), 스웨덴(Swedish Catalogue of Approved Drugs)은 각각 자국의 기준을 갖고 있다. 1994년 The teratology society public affairs committee에서는 FDA 기준이 항균제 선택을 위한 지침임에도 불구하고 약물 노출의 상황에서 치료적 유산을 권유하는 기준으로 오인되고 유산이 남용되고 있음을 지적하였다⁷⁾. 가령 가장 오해가 많은 C의 경우는 태아 기형의 근거는 없으나 충분한 연구가 부족하다는 것이지 B에 비해 위험이 더 높다는 뜻은 아니다. 따라서 B에 비해 항균제 치료를 하는 입장에서는 더욱 신중해야하지만 기왕에 노출이 된 상황에서는 아직까지는 명백한 위험이 있다는 근거가 없기 때문에 임신의 중절을 권해서는 아니 된다고 하였고 이러한 입장은 1997년 FDA 공청회에서 지지를 받았다⁸⁾.

개별 항균제에 따른 고려사항

1. Penicillins (FDA class B)

Penicillin은 가장 오래전부터 사용된 항균제로 그 약동학이 가장 잘 알려져 있고 임신 중 사용에서 가장 안전하고 태반을 통한 태아로의 전달도 우수하다. 그러나 ticarcillin의 경우는 설치류에서 기형을 유발한다는 보고가 있어서 예외이다. 임상적으로는 매독의 치료에 가장 추천되는데 이는 erythromycin base가 매독치료에 있어서 태반 통과가 불충분하여 태아와 산모를 동시에 치료해야 하는 매독의 치료에 적합하지 않기 때문이다. 실제

로 erythromycin은 매독치료에 있어서 Center for diseases control and prevention(CDC) 승인을 얻지 못했다. 그 밖에도 임질과 연쇄구균에 의한 균혈증 및 심내막염, 요로감염 및 리스테리아 감염, 골반내감염, 융모양막염, 라임병 등의 치료에 쓰인다. 베타락탐분해효소 억제제에는 sulbactam, clavulanic acid, tazobactam등이 있고 Coombs' test의 양성을 초래할 수 있지만 직접적인 태아에 대한 독성작용은 없다⁹⁾. 흔히 병합요법으로 많이 쓰이는 ampicillin/sulbactam의 조합은 임신 중에도 비교적 안전하게 권할 수 있는 항균제이고, 약물이 상반응의 penicillin에 대하여 좋은 대안이 될 수 있다.

2. Cephalosporins(FDA class B)

태반의 통과나 태아의 안전성 면에서도 우수한 항균제이기 때문에 cefazolin이 제왕절개술 직전에 예방적 항균제로 사용된다. 일반적으로 임신 중에는 혈중농도와 반감기가 감소한다. 또한 제대혈중 농도는 모체혈청의 농도에 비해 떨어지고 특히 임신말기에는 단백결합이 증가하기 때문에 용량의 증가가 요구된다. Cephalosporin의 독성은 methyl-tetrazolethiol기에 의해서 발생한다. 대표적인 약물은 cefamandol, cefoperazone, cefotetan, moxalactam 등이 있으며 모체에서의 반감기가 길다. 프로트롬빈의 저하를 초래하지만 태아에의 직접적인 독성작용은 없다. 동물실험에서는 고환독성작용의 보고가 있으나 역시 사람에게에는 보고 된 바 없다. 임상에서는 포도구균감염, 세균성 수막염, 골반내감염, 라임병의 말기 등에서 cephalosporin이 사용될 수 있다. Cefotaxime은 간에서 대사되는 것이 특징이고 단백결합이 30% 정도 뿐이므로 모체의 혈중농도가 비임신 여성에 비해 낮고 태반의 통과가 우수하다. 제대혈중 농도는 모체혈중 농도의 23%이다. 모유에는 지극히 낮은 양이 검출된다.

3. Carbapenems (FDA class C)¹⁰⁾

Carbapenem 항균제는 동물에서의 기형의 보고는 없으나 아직 충분한 자료를 갖고 있지 않은 편이다. Imipenem/cilastatin의 경우는 제대혈농도가 높아서 (Imipenem : 42~106%, Cilastatin: 48~187%) 태반통과가 우수하다. 또한 모유로의 배출도 거의 모체혈중농도 수준으로 이뤄지기 때문에 수유부에게 추천되지 않는다.

4. Monobactams (FDA class B)

Cephalosporin만큼 뛰어난 분포와 태반통과가 특징이면서도 모유로의 배출은 모체혈중농도의 1/100 정도여서 신생아에게 문제를 일으키지 않는다. 자료가 제한되었기는 하지만 태아의 기형은 유발하지 않는다. 항균범위가 FDA class C나 D인 aminoglycoside와 유사하기 때문에 aminoglycoside의 합리적인 대용이 될 수 있다. 임상적인 적응증은 골반내감염, 요로감염, 임질 등이다.

5. Aminoglycosides

태반을 잘 통과하는 약물이고 pre-eclampsia 때는 배설이 지연된다. 모체에서의 신독성이나 이 독성은 매우 드물다. 이는 대체로 가임여성들이 젊고 특별한 동반질환이 없기 때문이라고 여겨진다. 반면 태아의 8번 신경 손상에 의한 이 독성은, 일관되게 연관성이 증명된 것은 아니지만 제2삼분기에 audiometry로 확인이 가능할 정도로 경미하게 나타날 수 있다. Streptomycin, kanamycin의 경우는 약 11%에서 나타나고 이는 모체의 이 독성 여부와는 독립적으로 나타난다. 그러나 임신 제2삼분기라 하더라도 치료를 해야 하는 감염의 중증도에 따라 aminoglycoside의 사용은 신중하게 고려될 수 있다¹¹⁾.

① Gentamicin과 amikacin(FDA class C): 통상적으로 태아의 이 독성 가능성 때문에 임신 중에 사용이 추천되지는 않지만 장구균 균혈증이나 심내막염 또는 중증 요로감염의 치료를 위해 penicillin과의 병합치료로 고려될 수 있다.

② Tobramycin(FDA class C 또는 D): 사용이 추천되지 않는다.

③ Streptomycin(FDA class D): 태아의 이 독성에 대한 연구는 보고자에 따라서 50건의 노출된 임신에서 전혀 어떠한 이상도 발생하지 않았다는 결과가 있었고, 33건 중에 2건의 경미한 난청의 보고, 13건 중에 4건의 caloric test의 이상소견이 있었다는 등의 다양한 결과가 있었다¹²⁾. 이처럼 일관되게 이 독성의 연관성이 증명된 것은 아니지만 성인의 경험을 근거로 유추해볼 때 태아의 이 독성은 예상되기 때문에 사용이 추천되지 않는다.

④ Kanamycin(FDA class D): 사용이 추천되지 않는다.

6. Macrolides

① Erythromycin base(FDA class B): 단백질합성이 많음에도 조직으로의 분포는 우수하다. 경구 투여의 가장 어려움은 특히 산모에게 위장관 장애가 심해서 흡수가 감소한다는 것이다. 또한 blood-brain barrier(BBB)와 태반의 통과가 충분치 않아서 매독의 치료에는 추천되지 않는다. 한 보고자에 의하면 태아에게서 출산 후 치료실패가 확인된 것이 25%라고 한다. 그러나 모체와 태아 모두에게 뛰어난 안전성을 갖고 있는 편이다. 더욱이 항균범위가 클라미디아, 마이코플라스마, 레지오넬라 등의 다양한 세균에까지 미쳐서 호흡기 및 생식기계 감염에 처방될 수 있고, 쯔쯔가무시병에도 태아의 독성작용 없이 성공적으로 치료한 예가 알려져 있다. 쯔쯔가무시병의 치료에 사용된 용량은 매 6시간 마다 500mg 이었다¹³⁾.

② Erythromycin estolate는 담즙정체성 황달의 위험(10%) 때문에 임신 중의 사용이 금기인 항균제이다¹⁴⁾.

③ Clarithromycin(FDA class C), Azithromycin(FDA class B)과 같은 신종 Macrolides는 가격이 증가된 반면 경구내인성은 개선된 것이 특징이다. 또한 조직 내의 축적과 반감기도 증가되어 감염에 따라서는 단기간 치료도 가능하다. 아직 안전성에 대한 자료는 충분치는 못한 편이라 동물기형의 보고에 근거하여 판단하고 있다. 항균범위는 erythromycin에 비해 월등하여 임상적인 적응이 되는 감염은 보다 다양해졌다. 쯔쯔가무시병의 치료에 있어서는 invitro 감수성 자료를 근거로 태아의 독성작용 없이 안전하게 치료하였던 우리나라 연구자의 보고가 있다¹⁵⁾.

7. Glycopeptides

Vancomycin(FDA class C)은 1950년대 이후부터의 오랜 사용에도 불구하고 실제로 임신 중 사용의 안전성에 대해서는 잘 알려지지 않은 편이다. 제2, 3삼 분기에 노출된 산모를 대상으로 한 적은 규모의 대조연구에서는 태아의 신독성도 이 독성도 없었다고 알려졌다.

8. Quinolones

안전성 면에서는 잘 알려지지 않았으나 연골형성의 장애 가능성 때문에 일반적으로 어린이나 산부에게의 사용은 추천되지 않는다.

① Nalidixic acid(FDA class B)는 대부분의 quinolone과 fluoroquinolone의 전구체가 되는 약이지만 임신 중에는 혈중농도가 치료농도에 못 미치는 단점을 갖고 있다. 수유부에서 사용이 G6PD결핍 영아에게는 용혈을 일으킬 수 있다. 진통이 시작될 무렵에는 사용을 중단하는 것이 권장되는데

그 이유는 동물실험의 결과 혈중농도의 상승이 뇌 압상승을 유발할 수 있기 때문이다. 임상적으로는 임신의 제2, 3삼분기의 요로감염 치료에 오랫동안 안전하게 사용되어왔던 항균제이다.

② Ciprofloxacin (FDA class C)은 연골형성장애 문제가 아직 충분히 규명되지는 않아서 일차적인 치료제로 추천되지 않는 약이다. 그러나 그 독성가능성에도 불구하고 생물학적 테라피즘의 시대에 있어서 탄저병 예방을 위해 많은 수의 인구를 대상으로 사용될 가능성¹⁶⁾이 있기 때문에 좀더 신뢰할만한 안전성에 대한 연구가 시급하게 필요하다.

9. Tetracyclines(FDA class D)

태아의 치아의 발육에 영향을 준다고 알려진 약물이다. 치아의 황갈색 착색 및 에나멜 층의 발육 부진 등이 용량 의존적으로 나타난다. 임신의 제3 삼분기 중에는 하루 1 gm 씩 3일 정도의 노출만으로도 의미 있는 손상을 초래했다고 한다. 9일 이상 약물에 노출될 경우 장골의 성장에도 지장을 초래한다. 태아의 간독성 문제도 이론적으로 제기될 수는 있다. 그러나 수유부에서는 모유의 칼슘이 이약과 결합하여 비수용성이 되어 영아의 위장관 속에서 흡수되지 않기 때문에 전혀 문제가 되지 않는다. Tetracycline은 태아뿐 아니라 모체에도 많은 영향을 초래하는데 경우에 따라서는 치명적 일수도 있는 임신성 지방간, 췌장염, 신 독성 등의 문제들이 알려져 있다. 대부분의 독성작용은 용량의존적이고 정맥투여를 했을 경우 더 빈발한다고 한다. 따라서 이약이 사용되어야하는 경우는 반드시 하루 1 gm 미만의 용량으로만 사용되어야 하지만 일반적으로 임신 중의 사용을 권하지 않는다.

10. Clindamycin (FDA class B)

생식기 조직에서는 높은 농도로 검출되는 것이 특징이다. 제대혈중농도는 모체혈중농도의 46%이고 양수 내 농도는 30%이다. 1~2% cream 형태로 사용이 가능하여 전신적인 부작용의 위험을 감소시켰다. 항균제 관련 설사의 원인이 될 수가 있으나 임신 중 사용의 안전성에 대해서는 적절한 사람에게서의 대조연구는 없는 실정이다. 그럼에도 오랫동안 aminoglycoside등과의 병합요법으로 사용된 경험이 있다. chlamydia에 대한 항균력이 떨어진다는 점 외에는 세균성 질염의 치료의 좋은 선택이 될 수 있다. 치료의 실패율은 매우 낮아서(5%) metronidazole의 성적에 필적할만한 수준이다.

11. Metronidazole (FDA class B)

경구투여 된 약은 거의 전량 위장관 통한 흡수가 된다. 조직의 분포도 우수한 약이고 간 및 신 배설이 된다. 태반통과도 자유롭기 때문에 태아 혈중 농도는 모체의 그것과 거의 유사하다. 또한 모유에서도 높은 농도로 검출이 된다. 근래에는 질정의 형태로도 사용이 가능하다. 안전성에 대해서는 많은 논란이 있는 편이다. 이 항균제는 세균에서 돌연변이를 유발하고 설치류에서 발암효과가 알려진바 있었고 사람에서도 태아의 안면 정중선 결손증(midline facial defect)의 보고¹⁷⁾가 있어서 그동안 임신 제일삼분기에는 사용은 여러모로 사용을 피하도록 권장되어 왔다. 그러나 오랜 사용의 경험에도 불구하고 태아의 발암 레가 없었던 점 등과 최근의 사람들 대상으로 한 대조 연구에는 임신 및 수유기간 중 산모와 태아의 위험의 근거가 없다고 밝혀져서¹⁸⁻²⁰⁾ Trichomonosis, giardiasis, 세균성 질염, 골반내감염, 항균제 관련 설사 등의 감염병에서는 metronidazole을 일차적으로 사용할 수 있다. 또한 복수 미생물 감염의 병합치료에 있어서도 사용한다. 특히 Tally 등은 1981년 시행한 연구에서 미국 전 지역의 골반농양 환자에서 분리된

*B. fragilis*의 세팔로스포린이나 페니실린 내성이 증가하고 있다고 보고하였다²¹⁾. 따라서 임신 중의 혐기성균에 의한 생식기 감염이 의심될 때는 지역의 항균제 내성을 고려하여야하고 내성이 높을 경우 metronidazole 치료가 고려되어야 한다.

12. Sulfonamides (FDA class B)

임신 말기에는 사용을 피하는 것이 좋다. 동물실험에서는 기형의 가능성이 제시되었지만 대규모의 사람을 대상으로 한 대조연구에서는 명백한 기형 유발의 근거가 없었다. 이론적으로는 G6PD결핍 태아나 모유수유 신생아에게 급성 용혈성 빈혈이 유발될 수 있으나 보고는 없다. 가장 문제되는 것은 수유부에서 소량의 약물도 빌리루빈과 알부민 결합부위를 경쟁하여 고빌리루빈혈증을 초래하는 것이다. Dapson(FDA class C)은 단독치료로 한센씨병으로 인한 신경손상을 줄인다²²⁾.

13. Trimethoprim(FDA class C)

태반통과는 거의 무시할만하다. 임신 중의 사용은 특히 제2삼분기에 사용을 피하도록 권하는데 이러한 방침은 methotrexate와 같은 다른 종류의 엽산 길항제들이 임신 중 태아에게 독성작용을 일으킨다는 사실에 근거한다.

14. Nitrofurantoin(FDA class B)

G6PD결핍증에서 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있다.

15. Chloramphenicol(FDA class D)

만삭에 가까웠을 때 이 약물에의 노출은 Gray baby 증후군을 초래할 수 있다. 신생아의 미숙한 대사능력 때문에 영아의 혈중 약물농도는 독성을

일으키는 농도에 도달하게 되고 그 결과 저혈압, 저체온증, 순환기 부전증이 발생하여 이를 gray baby 증후군이라고 한다.

16. 항결핵제

결핵은 개발도상국과 선진국의 소수민족 계층의 가임연령에서 증가하고 있다. 또한 HIV 감염의 증가로 HIV감염의 위험 군에서도 함께 증가하게 되었다²³⁾. 그러나 임신은 대개 기왕에 발병한 결핵의 경과에 불량한 예후 인자로 작용하지는 않는다²⁴⁾. 또한 HIV 유무와 상관없이 임신은 결핵의 발병을 증가시키지 않는다는 흥미로운 보고도 있다²⁵⁾. 그렇지만 1993년 미국 흉부학회(American thoracic society, ATS)와 질병통제예방센터(CDC)가 공동으로 제시한 결핵의 치료지침에서는 임신 중에도 반드시 적극적인 결핵치료를 추천하고 있다. 이는 적절히 치료한 결핵은 예후가 나쁘다는 증거가 없고 치료에 따른 부작용보다는 자연경과에서 발생할 수 있는 결핵 자체 합병증의 위험이 더 크기 때문이다²⁶⁾. 치료의 우선적인 목적 중에 하나는 산모의 치료 뿐 아니라 출산 후 신생아의 결핵 이환을 줄이자는 것이다. 결핵의 임신 중 자연경과로는 다음의 세 가지가 있다; i) 출산 후 신생아로의 결핵 전파, ii) 선천성 결핵: 태반을 통한 감염으로 적절한 치료를 한 경우는 거의 없지만 출생 후 신생아의 감염 치료과정에서 광범위 항균제의 효과가 없다는지, 혼한 선천성 감염원이 증명되지 않은 경우, 결핵의 과거력이 있을 때 의심해볼 수 있다²⁷⁾. iii) 유산, pre-eclampsia, 난산의 증가가 있다. 임신은 tuberculin반응을 지장을 주지 않을뿐더러 tuberculin 반응이 임신에 해로운 영향을 초래하지도 않는다. 우리나라에서의 적용은 논란이 있겠지만 ATS/CDC는 방사선 촬영을 쉽게 고려하기 어렵고 진단이 늦어지기 쉬운 산모의 결핵을 조기 진단하고 치료하기 위한 목적으로 이를 권고하였다.

다만 유병률이 낮은 전체 인구보다는 사회경제적 취약계층과 같은 위험 군에서 실시하는 것을 추천한다. Isoniazid 예방치료는 간독성 문제 때문에 결핵이 많은 지역 출신이라도 출산이후로 연기하는 편이지만 위험인자가 있다면 예방치료를 고려한다. 역시 ATS/CDC가 권장하는 결핵의 치료는 Isoniazid, rifampin과 만일 Isoniazid 내성이 우려되는 지역에서는 ethambutol까지 3제를 9개월간 사용하는 것이다. 6개월 단기간 치료를 위해 pyrazinamide를 포함한 4제를 쓰는 것은 pyrazinamide의 안전성에 대한 근거가 불충분한 관계로 추천되지 않는다. 그러나 FDA class C가 포함된 1차 약제 4가지를 모두 쓴 경우에도 기형의 가능성이 매우 낮기 때문에 치료적 유산은 적응이 되지 않는다²⁸⁾. 그러나 내성 결핵 치료에 사용되는 2차 약제는 역시 근거가 부족하지만 좀더 태아의 독성의 가능성이 있다고 예상된다.

① Isoniazid (FDA class C)은 태반통과가 우수하여 제대혈중농도는 모체 혈중농도의 73%이다. 동물실험에서는 종양이나 성장 지연이나 기형도 알려지지는 않았다. psychomotor retardation, myoclonus, 경련 등의 신경독성이 비대조군 연구결과에서 언급되었을 뿐이지만 동물실험에서 신경세포의 탈수초화 현상이 관찰되었고 이는 pyridoxine의 투여로 억제되는 것이 확인되어 신경독성의 예방을 위해 pyridoxine 50mg 이 추천된다²⁹⁾. 모체의 간독성은 가임여성의 연령 때문에 드물지만 드물게 치명적인 간염이 발생하는 수가 있고 한 연구자는 비 임신에 비해 임신이 독성간염의 위험이 2.5배 증가한다고 하였으나 통계학적인 설득력이 낮다고 여겨진다³⁰⁾.

② Rifampin (FDA class C)은 75%가 단백결합을 하지만 그럼에도 우수한 조직 분포를 하는 약물이다. 제3삼분기 말의 제대혈중농도는 모체혈중농도의 12~33% 정도이다. 모유 내 농도는 20%이지만 신생아의 독성은 없다. 작용기전으로는 DNA

의존성 RNA 전사효소를 억제하기 때문에 태아의 기형 가능성이 있지만 근거는 부족하다. 쥐의 실험에서는 임신초기 노출의 결과 신 세뇨관 결손 및 안면기형 등이 있었다고 하고, 사람의 경우 약물에 노출된 204건의 임신에서의 태아기형의 빈도는 4.4% 이었다.

③ Ethambutol(FDA class B)은 태반통과가 자유훈고 제대혈중농도가 모체의 75%에 달한다. 638명의 약제에 노출된 임신에서 기형은 2.2%였고³¹⁾ 이론적으로는 태아의 안(眼)독성이 가능하지만 임신초기에 약제에 노출되었던 태아의 부검 레에서 어떠한 안구이상도 증명되지는 않았다³²⁾.

④ Pyrazinamide(FDA class C)는 소화기관을 통한 흡수가 양호하다. 그러나 기형에 대한 보고나 연구가 없어서 안전성을 논하기 어려운 편이다. 그 밖의 항결핵제로 cycloserine, PAS 등은 모두 FDA class C이고 충분한 자료가 없다.

17. 항바이러스제, 항기생충제, 항진균제 및 AIDS 관련 감염에 쓰이는 항균제

① 항바이러스 제: Acyclovir(FDA class C)는 500건의 노출된 임신에서 기형의 증거는 없었지만 아직은 VZV 폐렴과 중증 Herpes 감염에만 사용하는 것으로 제한을 추천한다. Ganciclovir(FDA class C)는 CMV 망막염에 국한해서 사용한다. Amantadine(FDA class C)은 예방에 주로 쓰이기 때문에 임신 중의 사용은 추천되지 않는다. Zidovudine(FDA class B)은 산모의 빈혈을 유발할 수 있으나 태아의 안전성은 아직 충분히 규명되지 않은 편이다. Didanosine(FDA class B)은 zidovudine의 대용 약이며, Vidarabine, Idoxuridine(FDA class C)도 역시 임신 중 안전성에 대해서는 잘 알려지지 않았다.

② 항기생충제로는 quinine이 class X, praziquantel이 class B이고 mebendazole, chlorquine,

primaquine, mefloquine 등 대부분의 약은 class C 이다.

③ 항진균제는 amphotericin B, (FDA class B) 가 태반통과는 우수하지만 태아의 기형은 입증된 바가 없고, Fluconazole(FDA class C)은 안전성 자료가 제한된 편이다. Nystatin도 class B이다.

④ Trimethoprim-sulfamethoxazole(FDA classification: C)은 주폐포자충 예방에 사용하고 효과 면에서는 pentamidine (FDA classification: C)보다 우선적으로 추천된다. 임신말기의 부작용이 있을 경우 pentamidine은 대안이 될 수 있으나 역시 단백결합의 경쟁 때문에 빌리루빈 상승을 유발할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Korzeniowski OM. *Antibacterial agents in pregnancy. Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:639-651
2. Dashe JS, Gilstrap III LC. *Antibiotic use in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24(3):617-629
3. Chow AW, Jewesson PJ. *Use and safety of antimicrobial agents during pregnancy. West J Med* 1987;146:761-764
4. Moor KL. *The developing human clinically oriented embryology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1982:14-166*
5. Lynch CM, Sinnott IV JT, Holt DA, Herold AH. *Use of antibiotics during pregnancy. Clin Pharmacol* 1991;43:1365-1368.
6. Adapted from: US FDA. *Pregnancy categories for prescription. Drug Bull* 1979;9: 23-24. In: Hedstrom S, Martens MG. *Antibiotics in pregnancy. Clin Obstet Gynecol* 1993;36:886-892
7. Teratology society public affairs committee.

FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology 1994;49:446-7

8. Koren G, Patuszac A, Ito S. *Drugs in pregnancy. N Engl J Med* 1998; 338:1128-1137
9. Williams ME, Thomas D, Harman CP, Mintz PD, Donowitz GR. *Positive direct antiglobulin tests due to clavulanic acid. Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Jan;27(1): 125-127
10. Dinsmoor MJ. *Imipenem-cilastatin. Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992 Sep;19(3): 475-482
11. Chapman ST. *Prescribing in pregnancy. Bacterial infections in pregnancy. Clin Obstet Gynecol.* 1986 Jun;13(2):397-416
12. Ormerod P. *Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. Thorax* 2001;56:494-499
13. 장호열, 정문현, 강영숙, 이향미. *Scrub Typhus during pregnancy. 감염* 1996;28: 453-455
14. Martens MG. *Cephalosporins. Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989 Jun;16(2):291-304
15. Choi EK, Pai H. *Azythromycin therapy for Scrub Typhus during pregnancy. Clin Infect Dis* 1998;27:1538-1539
16. Aizenstien Ol, Lehavi O, Sagi R. *Tetracyclines and ciprofloxacin as treatment for children and pregnant or lactating woman in the era of biological terror. Harefuah* 2002; 141:100-104 (english abstract)
17. Cantu JM, Garcia-Cruz D. *Midline facial defect as a teratogenic effect of metronidazole. Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982;18(3 Pt A):85-8
18. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. *Prenatal use of metronidazole and birth defects: no*

- association. *Obstet Gynecol.* 1993 Sep;82(3): 348-52
19. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105(3): 322-7
20. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Feb;172(2 Pt 1):525-9
21. Tally FP, Cuchural GJ, Jacobus NV, Gorbach SL et al. Susceptibility of the *B. fragilis* group in the US in 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:536-540. In: Ledger WJ. Current problems in antibiotic treatment in obstetrics and gynecology. *J Infect Dis* 1985;7(suppl 4):S679-S689
22. Lyde CB. Pregnancy in patients with Hansen Disease. *Arch Dermatol* 1997;133:623-627
23. Margono F, Mroueh J, Garely A, White D, Duerr A, Minkoff HL. Resurgence of active tuberculosis among pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1994 Jun;83(6):911-4
24. Schaefer G, Zervoudakis IA, Fuchs FF, David S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol.* 1975 Dec;46(6): 706-715. In: Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet.* 1995 Jul 22;346(8969):199-200
25. Espinal MA, Reingold AL, Lavandera M. Effect of pregnancy on the risk of developing active tuberculosis. *J Infect Dis.* 1996 Feb;173(2):488-491
26. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1980 Jul; 122(1):65-79. In: Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider DE Jr, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 May;149(5):1359-1374
27. Starke JR. Tuberculosis. An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. *Clin Perinatol.* 1997 Mar;24(1):107-127
28. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1980 Jul; 122(1):65-79
29. Levene CI, Carrington MJ. The inhibition of protein-lysine 6-oxidase by various lathyrogens. Evidence for two different mechanisms. *Biochem J.* 1985 Nov 15;232(1):293-296
30. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep.* 1989 Mar-Apr;104(2): 151-155
31. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1980 Jul;122(1):65-79
32. Lewit T, Nebel L, Terracina S, Karman S. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. *Chest.* 1974 Jul;66(1):25-26