



Perinatal Outcomes Following Prolonged Preterm Premature Rupture of Membranes before Limit of Viability - A Single Center Experience

Na Hyun Lee, MD¹,
Jae Hyun Park, MD, PhD¹,
Jin Gon Bae, MD²

Departments of ¹Pediatrics, ²Obstetrics
and Gynecology, Keimyung University
Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Received: 12 May 2019

Revised: 20 May 2019

Accepted: 11 June 2019

Correspondence to

Jae Hyun Park, MD, PhD
Department of Pediatrics, Keimyung
University Dongsan Medical Center,
1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu,
Daegu 42601, Korea

Tel: +82-53-258-4852

Fax: +82-53-258-4875

E-mail: jhpark.neo@gmail.com

Copyright© 2019 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Objective: To investigate maternal and neonatal outcomes following prolonged preterm premature rupture of membrane (PPROM) before limit of viability in a single center.

Methods: Thirty-two women with PPRM before 25 weeks' gestation without overt intrauterine infection were administered expectant management. We investigated maternal and neonatal outcomes of pregnancies following PPRM occurring before 25 weeks' gestation and with latent period (from membrane rupture to delivery) of 7 days or more.

Results: Median gestational age at membrane rupture was 22.1 weeks. Median latent period was 32 days. Median gestational age at delivery was 26.6 weeks. The incidence of clinical pulmonary hypoplasia and early onset sepsis was 43.5% (10/23) and 21.7% (5/23), respectively. The overall mortality in neonatal intensive care unit (NICU) was 43.5% (10/23). Latent period was negatively correlated with gestational age at membrane rupture ($r=-0.501$, $P=0.015$), but not associated with maternal complications. As the length of latent period increased, overall mortality in NICU decreased (relative risk=0.898, $P=0.011$).

Conclusion: The expectant management in women with PPRM before 25 weeks' gestation did not induce maternal complications and might help to improve the neonatal outcomes rather than the immediate delivery.

Key Words: Fetal membranes, premature rupture, Pregnancy maintenance, Pregnancy complications, Infant mortality

서론

만삭 전 조기 양막파수(preterm premature rupture of membranes, PPRM)는 산모, 태아 및 신생아에서 합병증을 유발한다.¹ PPRM이 발생한 산모의 50%에서 산과적 치료와 관련 없이 양막파수 발생 후 일주일 이내에 분만이 일어난다.² 또한 PPRM이 발생한 산모의 15-25%에서 임상적으로 양막 내 감염이 발생하고, 재태 연령이 낮을수록 감염의 발생률이 높다고 보고되고 있다.³⁻⁵

미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)에서는 재태 연령 25주 이전의 신생아를 생존 한계(threshold of viability)라는 용어로 정의하였는데,⁶ 생존 한계 이전에 발생하는 PPRM은 1% 미만으로 알려져 있다.⁷ Taylor와 Garite⁸가 재태 연령 26주 이내에 PPRM이 발생한 산모에서의 기대 요법(expectant management)에 대하여 보고한 이후, 생존 한계 근처인 재태 연령 25주 이내에 PPRM이 발생하여 기대 요법을 포함한 치료를 시행한 산모의 신생아에서 생존율 등에 대한 임상 연구들이 보고되었다.⁹⁻¹⁵ 양막파수에 대한 기대 요법으로 유지 기간(latent period)이 길어지고 분만 시 재태 연령이 증가함에 따라 PPRM 발생 후 분만된 신생아의 사망 및 주요한 질환의 발생이 감소하였다.¹² 반대로, PPRM에서의 기대 치료가 용모양막염의 발생을 증가시키고, 생존한 아기

들에서 심각한 질환의 발생을 증가시킨다는 연구도 있다.¹⁶ 특히, 사망을 포함한 신생아의 예후는 PPROM에 의하여 발생하는 지속적인 양수과소증과 연관된 것으로 밝혀졌다.¹⁷ 이러한 생존 한계 근처에서 발생하는 PPROM과 더불어 지속적인 양수감소증으로 발생하는 폐 저형성증(pulmonary hypoplasia)을 가진 신생아의 사망률은 50%에서 100%까지 다양하게 보고되고 있다.^{10,18-20} 최근 ACOG에서는 생존 한계 근처에 PPROM이 발생하였더라도 즉각적인 분만의 적응증이 아닌 산모에서 기대 요법의 장점과 위험 요소에 대한 적극적인 상담을 권고한다.²¹ 저자들은 생존 한계 근처인 재태 연령 25주 이내에 발생한 PPROM에서 기대 요법을 통하여 분만을 지연시킨 산모와 신생아의 예후를 조사하고, 부가적으로 유지 기간과 연관된 인자에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

재태 연령 25주 이내에 발생한 PPROM으로 2016년 1월부터 2018년 12월 사이에 계명대학교 동산병원 고위험 산모 신생아 통합 치료센터에서 기대 요법으로 치료받은 산모에서 양막파수에서 분만까지 유지 기간이 7일 이상 유지된 경우를 prolonged PPROM으로 정의하였고, 이에 해당하는 산모와 신생아의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다(IRB No: 2019-05-067). PPROM은 산모의 질경검사서 자궁 경관으로 맑은 액체가 흘러나오거나 질의 뒤쪽 구석에 액체가 고여 있는 경우, 질 내 산도 측정(nitrazine test), 초음파검사로 측정된 양수량이 이전 초음파 소견과 비교하여 현저히 감소하였거나 양수감소증 소견을 보이는 경우에 진단하였다.¹

PPROM이 발생한 산모는 입원 후 복부 초음파를 이용하여 최대 수직 양수주머니(maximum vertical pocket, MVP)를 측정하여 기록하였다. Lee 등²²의 문헌을 참고하여 ceftriaxone, clarithromycin, metronidazole의 복합 항생제가 분만할 때까지 투여되었다. 태아의 폐 성숙을 위한 산전 스테로이드와 신경보호를 위한 마그네슘은 최근 권고안²³에 따라 투여되었다. 지속적인 태아감시장치로 비수축검사(nonstress test)를 48시간 간격으로 시행하였으며, 산모의 활력 징후를 4시간 간격으로 측정하였다. 또한, 양수량을 확인하고 태아의 움직임 및 재태 동맥의 혈류를 관찰하기 위하여 초음파 검사를 2회/주 시행하였다. 활성화된 진통을 동반한 규칙적인 자궁 수축(uterine contracture), 태반 박리(placental abruption), 태아곤란증(fetal distress), 임상적인 용모양막염(clinical chorioamnionitis)의 징후가 관찰될 때 분만이 시행되었다. 임상적인 용모양막염은 Gibbs 등²⁴의 기준에 따라 37.8°C 이상의 산

모의 발열이 있으면서 자궁 압통(uterine tenderness), 악취 나는 질 분비물, 백혈구증가증($>15,000/\text{mm}^3$), 산모 빈맥(>100 회/분), 태아 빈맥(>160 회/분) 중 2가지 이상 동반되는 경우로 정의하였으며, 조직학적 용모양막염(histologic chorioamnionitis)은 분만 후 분리된 태반의 조직학적 소견을 확인하였고, Redline 등²⁵의 보고에 따라 1단계 이상의 염증세포 침윤으로 정의되었다. 또한, PPROM에 대한 기대 요법 이후 동반된 산모의 합병증으로 소파술이 필요한 잔류 태반(retained placenta necessitating curettage), 태반 박리, 혈액배양에서 양성인 산모의 패혈증(sepsis)의 발생에 대하여 조사하였다.

분만장 내의 신생아 소생술은 International Liaison Committee on Resuscitation²⁶의 지침에 따라 시행되었고, 재태 연령 30주 미만의 신생아에게는 분만장에서 즉각적으로 기도 삽관을 시행하여 폐표면활성제(pulmonary surfactant)를 예방적으로 투여하였다. 임상적인 폐 저형성증(clinical pulmonary hypoplasia)은 출생 직후부터 심한 호흡곤란으로 높은 평균 기도압(mean airway pressure)과 산소 분압(fraction of inspired oxygen, FiO_2)을 필요로 하는 질환으로,²⁷ 본 연구에서는 폐표면활성제의 투여에도 불구하고 생후 첫 24시간 내에 40% 이상의 흡입 산소 분압(FiO_2)과 함께 고빈도 환기요법(high frequency oscillatory ventilation)을 시행한 경우로 정의하였다. 이와 함께 출생 일주일 이내에 호흡부전으로 인한 사망(perinatal mortality), 일산화질소(nitric oxide) 흡입이나 약물 치료를 시행한 태아순환지속증(persistent fetal circulation) 및 공기노출증후군(air leak syndrome)의 발생 여부를 조사하였다. 부가적으로 출생 후 5분 Apgar 점수, 생후 72시간 이내 혈액배양이 양성인 조기 패혈증(early onset sepsis), 중등도 이상의 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia) 및 신생아 집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU) 입원 중 사망 여부를 확인하였다.

통계학적 분석은 IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 연속형 변수는 Mann-Whitney *U* test를 이용하여 median (interquartile range)으로 표시하였다. 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 비교하였다. PPROM에 대한 기대 치료에 따른 유지 기간과 연관된 주산기 인자를 확인하기 위하여 Pearson 상관계수를 이용하였고, 유지 기간과 산모 또는 신생아에서 발생한 주요한 질환과의 연관성을 확인하기 위하여 univariate analysis를 시행하였다. *P*-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

재태 연령 25주 이내에 발생한 PPROM으로 입원한 32명의 산모 중에서 기대 요법을 통하여 7일 이상 유지 기간을 가진 산모는 21명(65.6%)이었고, 이 산모로부터 분만된 신생아 27명 중 사산아 2명(7.4%), 안락 처치(comfort care) 1명(3.7%), 분만장 내 사망 1명(3.7%), 신생아 집중치료실에 입원한 신생아는 23명(85.2%)이었다(Fig. 1).

양막파수가 일어나기 전에 양막천자(amniocentesis)를 시행한 산모는 없었고, 양막파수 발생 시 재태 연령은 22.1주(21.0-23.1주)였으며, 가장 낮은 양막파수 시 재태 연령은 19.7주였다. PPROM이 발생하여 입원한 산모의 MVP는 31 mm (17-53 mm)였고, 이 중 MVP 20 mm 이하인 양수감소증은 7예(30.4%)였으며, 4예(17.4%)에서는 양수가 보이지 않았다. 양막파수에서 분만까지 유지 기간은 32일(23-58일)이었으며, 가장 긴 유지 기간은 83일이었다. 16예(76.2%)에서 제왕절개를 시행하여 분만하였고, 분만 시 재태 연령은 26.6주(25.7-29.9주)였다. 임상적인 용모양막염이 11예(52.4%)에서 발생하였으며, 혈액배양에서 양성인 산모의 폐혈증은 3예(14.3%)였고, 폐혈증의 원인균은 모두 반코마이신 내성 장알균(*vancomycin-resistant Enterococcus faecium*)이었다. 소파술이 필요한 잔류 태반은 2예(9.3%)에서 발생하였고, 태반 박리는 없었다(Table 1).

출생한 신생아의 출생 체중은 1,050 g (780-1,420 g)으로, 재태 연령을 기준으로 3 percentile 미만의 부당 경량아(small for gestational age)는 없었다. 임상적인 폐 저형성증은 10예(43.5%)에서 관찰되었으며, 태아순환지속증은 7예(30.4%), 공기노출증후군은 6예(26.1%)였고, 출생 일주일 이내에 호흡부전으로 사망한 4예(17.4%)는 모두 임상적인 폐 저형성증과 동반되어 나타났다. 생후 72시간 이내 혈액배양이 양성인 조기 폐

혈증은 5예(21.7%)였고, 이 중 3예는 반코마이신 내성 장알균, 2예는 암피실린 내성 장알균(*ampicillin-resistant Enterococcus faecium*)이 원인균이었다. NICU 입원 중 사망은 10예(43.5%)에서 발생하였다(Table 2).

사망 원인(cause of death)은 임상적인 폐 저형성증을 동반한 호흡부전 4예(17.4%)를 포함하여 임상적인 폐 저형성증을 동반하지 않은 호흡부전 2예, 조기 폐혈증 1예, 심한 뇌실 내 출혈 1예, 괴사성 장염 1예, 거대세포바이러스 감염 1예가 있었다(Table 3). 생존한 신생아에서 임상적인 폐 저형성증을 보인 6예에서 모두

Table 1. Maternal Characteristics and Outcomes

Variable	Women (n=21)
Maternal age (years)	34 (32-36)
Nulliparity	8 (38.1)
Para	1 (0-2)
Multiple pregnancy	5 (23.8)
Cerclage intervention	7 (33.3)
Amniocentesis before membrane rupture	0
GA at membrane rupture (weeks)	22.1 (21.0-23.1)
Latent period (days)	32 (23-58)
WBC at admission (10 ³ /mm ³)	12.6 (8.7-15.1)
CRP at admission (mg/L)	0.6 (0.1-1.8)
GA at delivery (weeks)	26.6 (25.7-29.9)
Cesarean section	16 (76.2)
Clinical chorioamnionitis	11 (52.4)
Histologic chorioamnionitis	12 (75.0)
Maternal sepsis	3 (14.3)
Retained placenta necessitating curettage	2 (9.5)
Placenta abruptio	0

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). Abbreviations: GA, gestational age; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

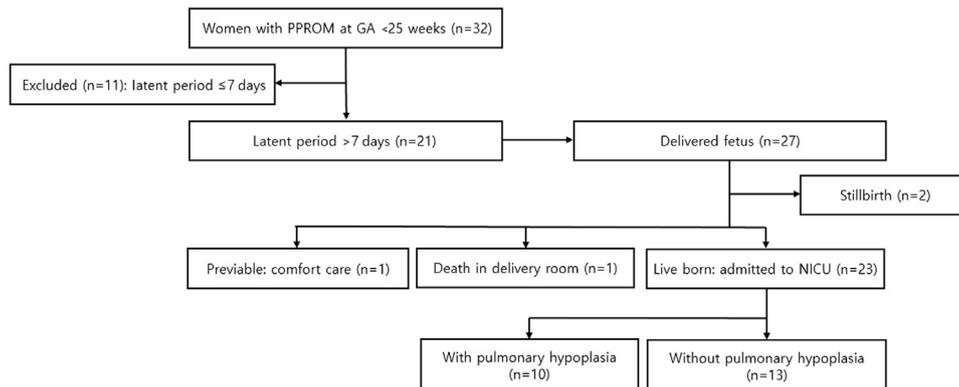


Fig. 1. Flowchart of pregnant women and infants with PPROM before 25 weeks of gestation. PPROM, prolonged preterm premature rupture of membrane; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit.

태아순환지속증이 나타났으며, 단지 1예에서 중등도 이상의 기관지폐이형성증으로 이환되었다. 재태 연령 20주 이하에서 양막파수가 발생한 후 재태 연령 30주 이후에 출생한 아기는 2명이었는데 그중 1예는 양막파수 시 측정된 MVP가 18 mm였고, 분만장에서 소생술 시행 중 기도 삽관이 이루어졌으며, 임상적인 폐 저형성증에 의한 태아순환지속증과 공기노출증후군이 발생한 반면, 다른 1예에서는 양막파수 시 측정된 MVP가 60mm였고, 분만장 내 기도 삽관을 시행하지 않았으며, 임상적인 폐 저형성증을 포함한 다른 질환에 이환되지 않았다(Table 4).

양막파수에서 분만까지 유지 기간은 양막파수 시 재태 연령과 유의한 음의 상관관계를 보였고($r=-0.501, P=0.015$), 출생 시 재태 연령 및 출생 체중과 유의한 양의 상관관계를 보였지만

($r=0.903, P<0.001$; $r=0.785, P<0.001$), 양막파수 시 MVP와는 상관관계가 없었다(Table 5). 또한, 양막파수에서 분만까지 유지 기간이 길수록 NICU 입원 중 사망이 유의하게 감소하였지만 (relative risk=0.898, $P=0.011$), 임상적 또는 조직학적 용모양막염, 산모의 패혈증 및 소파술이 필요한 잔류 태반의 발생은 증가하지 않았으며, 신생아의 임상적인 폐 저형성증, 태아순환지속증, 공기노출증후군 및 출생 일주일 이내에 호흡부전으로 인한 사망도 증가하지 않았다(Table 6).

고찰

본 연구는 단일 기관의 연구이나 생존 한계 근처인 재태 연령 25주 이내에 발생한 PPRM에서 기대 요법을 통하여 일주일 이상 유지 기간을 가진 21명의 산모와 분만된 23명의 신생아를 조사하였다. 양막파수 시 재태 연령이 어릴수록 양막파수에서 분만까지 유지 기간이 길어졌고, 유지 기간이 길어질수록 NICU 입원 중 사망을 감소시켰다. 본 연구에서 양막파수 시 재태 연령은 22.1주(21.0-23.1주), 양막파수에서 분만까지 유지 기간은 32일(23-58일), 분만 시 재태 연령은 26.6주(25.7-29.9주)로 나타났는데, 이는 최근에 이루어진 연구들^{10,11}과 비슷한 결과를 보였다.

생존 한계 근처에서 발생한 PPRM의 기대 치료에서 분만을 결정하는 주요한 요소는 양막 내 감염을 포함한 산모의 합병증이다. Waters와 Mercer²¹는 재태 연령 26주 이하에서 발생한 PPRM에서 기대 요법을 시행한 14개의 연구들을 분석하였는데 제왕절개 20.5%, 산모의 패혈증 1.3%, 양막염(amnionitis)

Table 2. Neonatal Characteristics and Outcomes

Variable	Neonate (n=23)
GA at delivery (weeks)	27.7 (25.7-29.7)
Birth weight (g)	1,050 (780-1,420)
MVP at membrane rupture (mm)	31 (17-53)
5-minutes Apgar score	8 (7-8)
Clinical pulmonary hypoplasia	10 (43.5)
Air leak syndrome	6 (26.1)
Persistent fetal circulation	7 (30.4)
Perinatal death at postnatal 7 days	4 (17.4)
Early onset sepsis	5 (21.7)
Moderate to severe BPD	4 (17.4)
Overall mortality in NICU	10 (43.5)

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). Abbreviations: GA, gestational age; MVP, maximum vertical pocket; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NICU, neonatal intensive care unit.

Table 3. Infants Who Died in Neonatal Intensive Care Unit

No.	GA at membrane rupture (weeks)	MVP at membrane rupture (mm)	Latent period (days)	GA at delivery (weeks)	Birth weight (g)	Intubated at birth	Clinical pulmonary hypoplasia	Air leak syndrome	Persistent fetal circulation	Early onset sepsis	Postnatal age at death (days)	Cause of death
1	19.7	60	32	24.3	620	+	-	-	-	-	7	Respiratory failure
2	21.1	0	25	24.7	650	+	+	-	+	-	0	Respiratory failure
3	21.1	53	25	24.7	710	+	-	-	-	+	9	Infection
4	22.4	41	13	24.3	780	+	-	-	-	-	56	Necrotizing enterocolitis
5	22.6	0	22	25.7	770	+	+	+	-	+	7	Respiratory failure
6	22.7	0	27	26.6	1,050	+	-	-	-	-	12	Respiratory failure
7	22.7	64	12	24.4	660	+	-	-	-	-	10	Intraventricular hemorrhage
8	23.0	40	39	28.6	1,320	+	+	-	-	-	1	Respiratory failure
9	23.7	17	15	25.9	970	+	-	-	-	-	35	Infection
10	24.4	27	23	27.7	1,070	+	+	+	+	-	2	Respiratory failure

Abbreviations: GA, gestational age; MVP, maximum vertical pocket.

Table 4. Infants Who Survived in Neonatal Intensive Care Unit

No.	GA at membrane rupture (weeks)	MVP at membrane rupture (mm)	Latent period (days)	GA at delivery (weeks)	Birth weight (g)	Intubated at birth	Clinical pulmonary hypoplasia	Air leak syndrome	Persistent fetal circulation	Early onset sepsis	BPD, moderate to severe	Hospitalization (days)
1	19.7	18	83	31.6	1,640	+	+	+	+	+	+	147
2	19.9	60	72	30.4	1,560	-	-	-	-	-	-	43
3	20.9	26	54	28.6	1,070	+	+	-	+	-	-	63
4	20.9	45	54	28.6	1,100	+	+	-	+	-	-	74
5	21.0	40	36	30.0	1,720	+	-	-	-	-	-	43
6	21.1	24	53	28.7	1,320	+	+	+	+	-	-	63
7	21.7	26	56	29.7	1,420	+	+	+	+	+	-	54
8	21.7	47	56	29.7	1,580	-	-	-	-	+	-	46
9	22.0	56	60	30.6	920	+	+	+	-	-	-	157
10	22.1	0	25	25.7	930	+	-	-	-	-	+	84
11	23.1	31	18	25.7	900	+	-	-	-	-	+	115
12	23.7	0	20	26.6	790	+	-	-	-	-	+	108
13	23.9	69	74	34.4	2,580	-	-	-	-	-	-	6

Abbreviations: GA, gestational age; MVP, maximum vertical pocket; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

Table 5. Correlation Coefficient between Perinatal Parameters and Latent Period

Perinatal parameters	Latent period	
	r	P-value
GA at membrane rupture (weeks)	-0.501	0.015
MVP at membrane rupture (mm)	0.327	0.128
GA at delivery (weeks)	0.903	<0.001
Birth weight (g)	0.785	<0.001
5-minutes Apgar score	0.135	0.540

Abbreviations: GA, gestational age; MVP, maximum vertical pocket.

Table 6. Maternal and Neonatal Outcomes Associated with Latent Period from Membrane Rupture to Delivery

Outcomes	Relative risk (95% CI)	P-value
Maternal	0.968 (0.926-1.012)	0.147
Clinical chorioamnionitis	0.968 (0.926-1.012)	0.147
Histologic chorioamnionitis	1.005 (0.965-1.047)	0.795
Maternal sepsis	0.952 (0.870-1.041)	0.281
Retained placenta necessitating curettage	1.056 (0.975-1.145)	0.182
Neonatal		
Clinical pulmonary hypoplasia	1.028 (0.987-1.071)	0.189
Air leak syndrome	1.028 (0.983-1.076)	0.223
Persistent fetal circulation	1.031 (0.987-1.077)	0.167
Perinatal death at postnatal 7 days	0.958 (0.896-1.026)	0.221
Early onset sepsis	1.023 (0.977-1.072)	0.335
Overall mortality in NICU	0.898 (0.827-0.976)	0.011

Abbreviations: CI, confidence interval; NICU, neonatal intensive care unit.

36.9%, 잔류 태반 13.1%, 태반 박리 6.7%의 빈도를 보였다. 본 연구에서 산모의 패혈증의 빈도는 14.3%로 기존의 연구들^{8,9,11, 12,14}에 비하여 높았는데, 본 연구에서 혈액배양에서 검출된 패혈증의 원인균들은 모두 항균제 저항성을 가지고 있었다. 이러한 결과가 비교적 장기간 지속된 유지 기간 동안 광범위한 항생제에 노출됨으로써 발생한 항균제 저항성 균의 집락화에 의한 영향인지, 적은 대상의 환자수로 인한 영향인지 감별하기 위한 추가적인 조사가 필요할 것이다.

PPROM에 의한 양수감소증과 관련되어 발생하는 폐 저형성 증은 생존 한계 근처에 PPROM이 발생한 산모로부터 출생한 신생아에게 일어나는 심각한 합병증이다. 기존의 연구들에서 폐 저형성증은 사후의 조직검사를 통하여 진단되었다.^{17,18,20} 다기관 연구의 분석에 따르면,²¹ 생존 한계 이전에 발생한 PPROM에서 기대 치료를 시행한 4개의 연구들에서 폐 저형성증의 발생률은 19.2%로 보고하였는데, 폐 저형성증 진단의 어려움으로 발생률이 저평가된 것으로 보고하였다. 임상적인 폐 저형성증의 진단에 대한 연구는 단순 흉부영상과 임상증상을 바탕으로 이루어지는데, Xiao 등¹⁰의 연구에 따르면 재태 연령 25주 전에 발생한 PPROM의 73%에서 출생 후 24시간 내에 FiO₂ 70% 이상의 산소 치료가 필요하였다. Williams 등¹³의 연구에 따르면 재태 연령 25주 이전에 발생한 PPROM에서 14일 이상의 유지 기간과 함께 지속적인 양수감소증을 보인 산모에서 출생한 신생아의 64.3%에서 임상적인 폐 저형성증이 발생하였다. Brumbaugh 등¹⁴은 재태 연령 24주 이전에 발생한 PPROM에서 일주일 이상

의 유지 기간 후 분만된 신생아에서 임상적인 폐 저형성증의 발생률은 45.0%로 보고하였다. 그렇지만 세 연구들에서 임상적인 폐 저형성증과 연관된 태아순환지속증과 공기노출증후군의 발생률 또는 사망률에서 차이를 보였는데, 이는 임상적인 폐 저형성증의 진단적 차이 때문에 발생한 것으로 사료된다. 임상적인 폐 저형성증에 대한 보다 명확하고 일치된 진단기준에 따른 발생률과 예후에 대한 연구가 필요할 것이다.

Manuck 등¹²은 재태 연령 24주 이전에 PPRM이 발생한 산모로부터 출생한 신생아의 생존율은 56%로 보고하였으며, Kibel 등¹⁵은 재태 연령 20-23주에 일어난 PPRM에서 기대 요법을 시행한 후 분만된 신생아의 생존율은 49%로 보고하였다. 한편, 본 연구에서 재태 연령 25주 이전에 일어난 PPRM에서 일주일 이상 유지 기간을 보인 산모로부터 출생하여 NICU에 입원한 23명의 신생아의 사망률은 43.5%였으며, 임상적인 폐 저형성증을 가진 신생아의 사망률은 40.0%로 나타났다. 최근의 연구들과 비교하여^{12,14} 임상적인 폐 저형성증이 아닌 다른 원인에 의한 사망이 많은 것으로 나타났는데, 연구를 시행한 본 기관의 생존율 향상을 위한 추가적인 노력이 필요할 것이다.

PPROM이 일어난 산모로부터 출생한 신생아의 예후는 양막 파수 발생 시 재태 연령, 양막파수에서 분만까지 유지 기간, 분만 시 재태 연령, 출생 체중과 연관이 있다.⁸⁻¹⁵ 본 연구에서도 양막파수 시 재태 연령이 짧을수록 양막파수에서 분만까지 유지 기간이 더 길어진 것으로 나타났으며, 이러한 유지 기간이 길수록 신생아의 분만 시 재태 연령과 출생 체중이 증가하는 것으로 나타났다.

생존 한계 근처에서 발생한 PPRM과 더불어 지속적인 양수 감소증은 폐 저형성증을 유발시키는데,¹⁷⁻²⁰ 재태 연령 20-25주에서 발생한 PPRM에서 20 mm 미만의 MVP는 예후가 나쁘다.²⁸ 본 연구에서 양막파수 시 재태 연령이 20주 이하이고, 분만 시 재태 연령이 30주 이상인 두 명의 신생아에서 MVP에 따라 호흡 상태가 다른 결과를 보였다. 태아의 폐 용적은 태아의 폐포액과 호흡 운동으로 유지되는데, 양수가 태아의 폐 팽창과 폐 성장에 기여하지만²⁹ 양수감소증이 2형 폐포세포(type II alveolar cell)나 폐표면활성제의 생산에 영향을 미치지 않는다.³⁰ 본 연구에서도 재태 연령 22주에 양막파수가 발생하였고, MVP가 거의 없는 산모에서 출생한 신생아에서 임상적인 폐 저형성증에 의한 증상 없이 생존한 아기도 있었다.

PPROM으로 기대 요법을 시행하는 산모에게 광범위한 항생제의 사용은 신생아의 폐혈증 및 다른 합병증의 발생을 줄였지만^{3,22,31} 항생제 내성을 가지는 신생아 폐혈증이 발생할 위험성에 대한 지속적인 모니터가 필요하다고 보고되었다.³² 본 연구에서도 비교적 장기간 산모에게 항생제를 투여하였고, 산모의

폐혈증 3예와 신생아의 조기 폐혈증 5예에서 항생제 내성을 가진 균에 의한 폐혈증이 발생하였다. Singh와 Mercer³¹의 보고에서와 같이 PPRM의 기대 치료를 시행하는 동안 광범위한 항생제 치료가 권장되지만, 산모의 산도 내 미생물 군집(microbial flora)의 항생제 저항성이 계속 진화될 것이므로 시간이 지남에 따라 적절한 항생제 치료 요법에 대한 지속된 연구가 필요하다고 사료된다.

본 연구는 단일 기관에서 생존 한계 이전에 PPRM이 발생한 산모들에게 기대 요법을 시행한 후 대상 산모들과 출생한 신생아의 주산기 예후를 조사한 후향적인 연구이나 등록된 산모와 신생아의 수가 적어 통계적인 유의성을 해석하는 데 제한이 있다. 그렇지만 양막파수가 발생한 산모에서 재태 연령이 어릴수록 양막파수에서 분만까지 유지 기간이 길었으며, 유지 기간이 길어질수록 출생한 신생아에서 NICU 입원 중 사망이 감소되었다. 생존 한계 근처에 발생한 PPRM에서 즉각적인 분만보다 임신을 유지하는 적절한 기대 치료는 산모에게 심각한 합병증의 발생을 증가시키지 않고, 출생한 신생아의 예후를 향상시키는 데 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
- 2) Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:1051-6.
- 3) Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001058.
- 4) Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982;59:539-45.
- 5) Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:471-9.
- 6) American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Perinatal care at the threshold of viability. Number 38, September 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:181-8.
- 7) Yeast JD. Preterm premature rupture of the membranes before viability. *Clin Perinatol* 2001;28:849-60.
- 8) Taylor J, Garite TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984;64:615-20.
- 9) Major CA, Kitzmiller JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:838-44.
- 10) Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature

- rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90:67-71.
- 11) Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131:163-8.
 - 12) Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2009; 114:29-37.
 - 13) Williams O, Hutchings G, Debieve F, Debauche C. Contemporary neonatal outcome following rupture of membranes prior to 25 weeks with prolonged oligohydramnios. *Early Hum Dev* 2009;85:273-7.
 - 14) Brumbaugh JE, Colaizy TT, Nuangchamnon N, O'Brien EA, Fleener DK, Rijhsinghani A, et al. Neonatal survival after prolonged preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2014;124:992-8.
 - 15) Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, et al. Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2016; 128:313-20.
 - 16) Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. *Pathophysiology and management. Clin Perinatol* 2001;28:761-85.
 - 17) Kilbride HW, Yeast J, Thibeault DW. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:675-81.
 - 18) Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F207-11.
 - 19) Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:46-52.
 - 20) Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes--a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1638-44.
 - 21) Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:230-40.
 - 22) Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaihong P, Park CW, Park JS, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:707-20.
 - 23) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 188: prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2018;131:e1-14.
 - 24) Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1515-28.
 - 25) Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:435-48.
 - 26) Zaichkin JG. Neonatal resuscitation: neonatal resuscitation program 7th edition practice integration. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018;30:533-47.
 - 27) Suzuki K. Respiratory characteristics of infants with pulmonary hypoplasia syndrome following preterm rupture of membranes: a preliminary study for establishing clinical diagnostic criteria. *Early Hum Dev* 2004; 79:31-40.
 - 28) Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1139-44.
 - 29) Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 2007;83:789-94.
 - 30) McMurtry IF. Introduction: pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282: L341-4.
 - 31) Singh K, Mercer B. Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:344-50.
 - 32) Bromiker R, Ernest N, Meir MB, Kaplan M, Hammerman C, Schimmel MS, et al. Correlation of bacterial type and antibiotic sensitivity with maternal antibiotic exposure in early-onset neonatal sepsis. *Neonatology* 2013;103:48-53.