

산모 혈청 Dehydroepiandrosterone(DHEA)-sulfate 농도와 유도분만에서의 유용성*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

배진곤 · 신소진 · 박준철 · 권상훈 · 조치흠 · 이정호 · 차순도 · 윤성도 · 김종인

Maternal Serum Dehydroepiandrosterone-sulfate Levels and the Efficiency of Labor Induction

Jin Gon Bae, M.D., So Jin Shin, M.D., Joon Cheol Park, M.D., Sang Hoon Kwon, M.D.,
Chi Heum Cho, M.D., Jeong Ho Rhee, M.D., Soon Do Cha, M.D.,
Sung Do Yoon, M.D., Jong In Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract : Dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate is a weak androgenic steroid produced by the adrenal cortexes of the pregnant woman and her fetus, and has been known to promote cervical ripening. However the influence of endogeneous maternal serum DHEA-sulfate levels upon the outcome of an induction attempt has not been defined. This study was performed to evaluate the maternal serum DHEA-sulfate level as a factor influencing labor efficiency at term. Ninty-five pregnant women admitted to labor and delivery unit were selected and they were not complicated by maternal corticosteroid use, antepartum chorioamnionitis, diabetes mellitus, hypertension and fetal growth restriction. Venous blood was collected before initiation of labor induction, and serum DHEA-sulfate level were measured by radio-immunoassay to compare with the outcome of each induction of labor. A success was defined as progression to active labor.

In women (n=78) who progressed to active labor serum DHEA-sulfate level was higher than in whom (n=17) with unsuccessful attempt (110.5 + 13.20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ versus 79.31 + 9.81 $\mu\text{g}/\text{dl}$, respectively, $p < 0.05$). Comparing with women with DHEA sulfate levels of above 85 $\mu\text{g}/\text{dl}$, the women with less DHEA-sulfate levels had an unsuccessful induction odds ratio (OR) of 4.64 (95% confidence interval, $P = 0.42$). The DHEA-sulfate levels more decreased, the ORs more increased. It is concluded that endogenous DHEA-sulfate may play a role in the mechanism of labor and an important factor in efficient labor induction.

Key Words : Dehydroepiandrosterone, labor induction

* 이 논문은 2007 계명대학교 의과대학 산부인과학교실 연구기금 및 동산회 연구기금으로 이루어졌음.

서론

사람의 분만 기전에 있어서 스테로이드호르몬(steroid hormone)의 역할에 대해서는 많은 연구가 있지만 아직도 분만에 대한 그 역할에 대해서는 논란이 있다. 자궁경부 연화(ripening)는 진통 분만의 과정에서 중요하며, 자궁경부의 개대 및 연화는 자궁 수축의 결과이기도하나 자궁경부 내의 생화학적, 물리적 변화에 기인하기도 한다. 그런 자궁경부 연화의 기전은 완전하게 밝혀지지 않고 있으나 Dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate가 자궁경부 연화에 기여 한다는 보고가 있다[1].

DHEA-sulfate는 임신부와 태아의 부신피질에서 생산되는 약한 androgenic steroid로서 androstenedione, testosterone, estrone, estradiol 등의 태아 태반의 생성에 중계역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 DHEA-sulfate는 자궁경부의 결체조직의 기능에 중요한 역할을 하는 자궁경부 섬유아세포(human cervical fibroblast)의 원형질막(plasma membrane)에 결합체가 존재함으로써 DHEA-sulfate의 투여가 Bishop score를 증가하여 자궁 경부의 연화와 분만을 유도한다고 보고되어 있지만, 모체의 혈청 DHEA-sulfate 농도가 분만의 결과에 어떤 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다[2,3]. 또한 진통 중인 만삭의 임신부에 있어서 자연분만과정의 임신부와 비교할 때 원만한 분만 진행을 위하여 옥시토신의 사용이 필요한 임신부의 DHEA-sulfate의 값이 더 낮다는 보고가 있다[4].

본 연구의 목적은 임신부의 혈청 DHEA-sulfate 농도가 만삭 분만의 과정에 영향을 주는 한 인자로 가정하여, 만삭에서 진통 개시 중에 있는 임신부에서 임신부의 혈청 DHEA-sulfate 농도를 측정, 비교하여 유도분만의 성공 유무와 유도분만의 성공을 예견할 수 있는 DHEA-sulfate 농도를 측정함으로써 DHEA-sulfate의 분만진통 전 혹은 유도분만 전 측정이 임신부에서 분만 진행과정과 향후의 예후에 대한 중요한 인자임을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 2005년 9월부터 2007년 8월까지 약 24개월 간 계명대학교 동산의료원 산부인과에 내원하여 유도분만을 시행한 임신부 95명을 대상으로 전향적으로 시행하였다. 태아의 폐 성숙을 위해 부신피질호르몬을 사용한 경우나 산전 용모양막염이 있었던 경우는 강력한 부신 억제효과와 자궁근층의 기능부전에 미치는 효과로 인하여 제외하였고, 그리고 당뇨병, 고혈압, 태아 성장 장애 등은 태반 기능 부전에 의한 DHEA-sulfate 대사에 장애를 주는 이유로 연구대상에서 제외하였으며, 또한 분만 중 태아가사, 질 출혈로 인한 제왕절개술을 시행한 임신부도 분석으로부터 제외시켰다.

2. 방법

진통 개시 전에 채혈한 정맥혈을 원심분리 후 약 -20°C 에서 분석 시까지 보관하였다. 95명의 임신부에 대해 진통 과정을 관찰 중 분만의 성공은 Waston 등의 분만의 활성화기(active phase)에 도달한 경우로 정의하였고, 활성화기에 도달하지 않거나 진행 과정이 느린 경우 옥시토신 정주 혹은 프로스타글란딘 질정으로 정립된 방법에 따라 시행하였다[5]. Montevideo unit 200 이하의 저장성 자궁 수축의 모양과 연속적인 자궁경부의 개대가 없는 경우 옥시토신을 10분 동안 사용하였다.

혈청 DHEA-sulfate 농도의 측정은 방사면역법 kit(Diagnostic Products 사, Los Angeles, CA, USA)에 의해 측정하였고. 각 검체는 두 번 측정하여 평균치를 표시하였다. 측정법에 의한 상호 반응은 0.64%를 넘지 않았다.

혈청 DHEA-sulfate 농도와 임신부의 산과력, 나이, 임신 주수, 입원당시 자궁경관 개대, 출생시 태아 체중, 유도분만의 약제사용 유무는 임상기록을 이용하였다.

혈청 DHEA-sulfate 농도, 임신 주수, 출생시 태아 체중의 비교는 unpaired Students' t-test를,

임산부의 산과력, 나이, 입원당시 자궁경관 개대의 비교는 Mann-Whitney test를, 혈청 DHEA-sulfate 농도와 성공적인 분만의 관계를 비교하기 위하여 Fisher exact test를 이용하여 odds ratio를 측정하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

성적

성공적인 유도분만을 한 임산부와 실패한 임산부 두 그룹간의 유도분만 적응증은 과숙임신, 임신중독증, 태아 성장장애, 임신성 당뇨병 등이었으나 통계학적 차이는 나타나지 않았다(Table 1).

두 군간의 산모 나이, 임신 주수, 태아 체중, 산과력에서 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

성공적인 유도분만을 한 임산부와 실패한 임산부 두 군간의 혈청 DHEA-sulfate농도는 각각 $110.5 \pm 13.20 \mu\text{g/dl}$ 와 $79.31 \pm 9.81 \mu\text{g/dl}$ 로 성공적인 유도분만을 한 임산부군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 2&3).

혈청 DHEA-sulfate 농도와 성공적인 분만의

관계를 비교하기 위하여 Fisher exact test를 이용하여 odds ratio를 측정하였다. DHEA-sulfate의 농도가 $85 \mu\text{g/dl}$ 이하일 때 유도분만 실패에 대한 odds ratio는 4.64(95% confidence interval, $p=0.42$)로서 모체 혈청 DHEA-sulfate 농도가 감소함에 따라 점차적으로 증가하였다. 그러나 $85 \mu\text{g/dl}$ 이상의 혈청 DHEA-sulfate 농도와 유도분만 실패의 odds ratio와는 통계적인 의미는 없었다(Table 4).

고찰

사람의 분만 기전에 있어서 스테로이드호르몬(steroid hormone)의 역할에 대해서는 많은 연구가 있지만 아직도 논란의 여지가 있다.

분만 진통개시(parturition)에 관한 동물실험에서는 진통 개시 이전에 태아 코티솔의 상승이 있으며 [6], 원숭이 실험에서는 진통개시 이전에 DHEA-sulfate의 상승이 있다는 것이 알려져 있다 [7]. 영장류에서 프로그스테론은 자궁 평활근을 이완시켜 임신유지에 도움을 주고, 옥시토신이나 프로스타글란딘 등의 자궁 수축제에 대한 불응

Table 1. Indications for labor induction in subjects

Indication	Successful induction (n=78)	Unsuccessful induction (n=17)	P-value
Post-term	60(76.9)	9(52.9)	NS
PIH	11(14.1)	5(29.4)	NS
IUGR	4(0.05)	2(11.7)	NS
GDM	2(0.02)	1(0.06)	NS
Other	1(0.01)	0(0.00)	NS

Data are Presented as number (%); PIH: pregnancy-induced hypertension; IUGR: intrauterine growth restriction; GDM: gestational diabetes mellitus; Other: SLE, fetal tachycardia, IgA Nephropathy; NS: not significant.

Table 2. Clinical characteristics in subjects

Indication	Successful induction (n=78)	Unsuccessful induction (n=17)	P-value
Maternal age (yr)	30.1 ± 0.0	31.2 ± 1.2	NS
Gestational age (wk)	39.2 ± 0.2	40.3 ± 0.5	NS
Nulliparous (n)	49/78 (62.8%)	13/17 (76.4%)	NS
Bishop score	5.2 ± 0.3	3.8 ± 1.3	<0.01
Oxytocin augmentation (n)	7/78 (8.9%)	13/17 (76.4%)	<0.05
DHEA-sulfate ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	110.5 ± 13.2	79.3 ± 9.8	<0.05

NS = not significant; Data are presented as mean ± SD.

Table 3. Neonatal outcomes

Indication	Successful induction (n=78)	Unsuccessful induction (n=17)	P-value
Birth weight (g)	3294.2 ± 42.5	3120 ± 193.5	NS
Meconium (n)	21 (26.9%)	10 (58.8%)	NS
Median Apgar at 1 min*	9 (7-9)	8 (2-9)	NS
Median Apgar at 5 min*	9 (4-10)	9 (8-10)	NS
NICU admission (n)	1	0	NS

*Data are presented as median (range); NS: not significant; NICU: neonatal intensive care unit.

(refractoriness)과도 관련이 있어 만삭 이후에 프로게스테론의 퇴축이 분만진통의 시작과 관련이 있을 것이라 추측되지만 논란의 여지가 있다. 그러나 만삭 임신 시에 태아와 모체의 DHEA-sulfate 농도의 증가와 그 방향화에 따른 에스트로겐의 증가로 인해 에스트로겐/프로게스테론의 비가 증가하게

되고, 이렇게 증가된 에스트로겐은 옥시토신 수용체와 간극결합을 증가시키고, 프로스타글란딘의 생산을 증가시키는 등 분만진통 개시의 prime coordinator로의 역할을 담당한다[8].

인간에서는 태반의 corticotropin releasing hormone (CRH)의 발현이 임신 마지막 6-8주에

Table 4. Relationship between maternal serum dehydroepiandrosterone-sulfate levels and incidence of unsuccessful induction of labor

DHEA-sulfate ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	Incidence of unsuccessful induction	Odds ratio	P-value (Fisher exact test)
≤ 85	7/72 (9.72%)	4.64	NS
≤ 75	6/47 (12.7%)	6.02	<0.05
≤ 65	6/35 (17.1%)	8.11	<0.05
≤ 55	5/22 (22.7%)	10.33	<0.01
≤ 45	4/17 (23.5%)	16.31	<0.01

NS: not significant.

100배까지 증가하는 것으로 알려져 있으며, 태반의 CRH는 태아 부신에서의 스테로이드 생성을 자극하여 코티솔과 DHEA-sulfate의 생산을 증가시키고 태반 에스트로겐의 형성을 증가하여 진통개시자의 역할을 담당한다[9,10]. 1991년 자궁경부 결체조직의 불충분한 재형성(remodeling)에 의해 분만진통이 지속적으로 연장될 수 있다는 학설이 보고된 이래로 분만진통의 지연으로 인한 자궁수축제의 투여 및 제왕절개술이 필요한 임신부에서 적절한 분만 진통을 유도하는 일반적인 약제의 필요성이 대두되고 있다[11].

DHEA-sulfate는 임신시의 에스트로젠 생성의 전구체로서 임신말기에 가까울수록 태아 부신에 대한 의존도가 높아진다. 임신 시 CRH이 태아의 뇌하수체를 자극 부신피질자극호르몬(ACTH)을 분비시키고 이에 의해서 태아 부신피질에서 콜레스테롤 유도체인 프레그네놀론을 이용하여 DHEA-sulfate를 생산하게 되어 이것은 에스트라디올, 에스트론, 테스토스테론 등으로 전환된다[12]. DHEA-sulfate는 자궁경부의 연화와 분만의 진행에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 이는 외인성 DHEA-sulfate를 투여한 동물실험에서나 인간에 있어서는 전향적인 연구방법을 통해 수차례 확인된 바 있고, DHEA-sulfate는 자궁경부의 연화와 분만 진행에 도움을 주며 만삭의 산모에서 DHEA-sulfate농도는 성공적인 유도분만을 예측

할 수 있는 인자들 중 하나로 생각될 수 있다[13].

자궁경부는 주로 콜라겐 위주의 섬유 결합조직으로 이루어져 있고, 자궁경부의 연화(ripening)는 그 결합조직과 기질조직의 생화학적 변성의 결과이다. 동물실험 결과 DHEA-sulfate는 자궁경부에서 인터루킨-8(IL-8)의 작용을 증가시키고, 이것은 호중구(neutrophil)의 강력한 화학주성인자(chemotactic factor)로 작용하는데 호중구는 결체조직분해 효소인 콜라겐아제 엘라스타제, 젤라틴아제를 활성화시킨다. 콜라겐아제는 콜라겐섬유를, 엘라스타제와 젤라틴아제는 각각 탄성섬유와 제3형 콜라겐섬유, 그리고 제1형 및 제4형 콜라겐섬유를 변성시켜 자궁경부의 연화를 촉진시킨다. 또한 이 과정에서 DHEA-sulfate는 자궁경부조직에서의 프로스타글란딘 E₂의 생성을 촉진시키고, 자궁경부의 에스트로젠을 증가시킴으로써 분만의 진행에 기여한다[4,14]. 동물 실험 결과 DHEA-sulfate나 인터루킨-8(IL-8)의 단독 투여보다는 병용 투여 시, 콜라겐아제의 활성도가 더욱 증가되어 자궁경부의 연화에 더 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[15,16]. 또한 충분한 자궁 결체조직의 재형성은 정상 분만 진행을 진행하는데 중요하다.

본 연구는 성공적인 유도분만에 있어 DHEA-sulfate의 역할과 값을 측정하고자 시도되었으며, 유도분만 전 DHEA-sulfate 농도는 성공적으로 유도분만된 임신부보다 실패한 임신부의 혈청에서

의미있게 낮았다. 부가적으로 DHEA-sulfate 농도가 85 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 경우 실패한 유도분만에 대한 odds ratio가 증가하였다. 이는 유도분만 전 모체 혈청 DHEA-sulfate 농도는 유도분만 시도에서 성공과 실패의 궁극적인 결과에 영향을 주는 것으로 사료된다.

성공적인 유도분만 전체를 살펴볼 때 가장 중요한 것은 자궁경부의 연화와 개대 이지만, 앞으로 많은 다양한 요인에 대한 연구가 필요하며, 아직 DHEA-sulfate의 작용기전이 명백하게 밝혀지지 않았지만 DHEA-sulfate 값의 측정은 성공적인 유도분만의 예견에 중요한 한 요소로 생각된다.

요약

Dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate는 임신부와 태아의 부신피질에서 생산되는 약한 스테로이드호르몬이다. DHEA-sulfate는 자궁경부의 연화에 기여하는 것으로 여겨져 왔으나, 모체 혈청 DHEA-sulfate 농도가 유도분만의 경과에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않다. 본 연구의 목적은 모체 혈청 내 DHEA-sulfate 농도가 유도분만에 영향을 미치는 요소로서의 의미를 보는 것이다. 태아 폐성숙을 위해 부신피질호르몬을 사용한 경우, 용모양막염이 있었던 경우, 당뇨병, 고혈압, 태아 성장장애가 있었던 임신부들을 제외한 분만실에 입원한 95명의 임신부에게서 유도분만 시작전에 정맥혈을 채취하여 혈청 DHEA-sulfate 농도를 방사면역법을 사용하여 측정하였고, 각각의 유도분만 결과를 비교하였다. 분만의 성공은 분만의 활성기에 도달 한 것으로 정의하였다. DHEA-sulfate의 평균치는 유도분만에 실패한 군($n=17$)에서보다 성공한 군($n=78$)에서 유의하게 높았다 ($110.5 \pm 13.20 \mu\text{g}/\text{dl}$ versus $79.31 \pm 9.81 \mu\text{g}/\text{dl}$, $p<0.05$). DHEA-sulfate 농도가 85 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이상이었던 임신부에 비하여 85 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하일 때 유도분만 실패에 대한 odds ratio는 4.64(95% 신뢰구간, $P=0.42$)로서 모체 혈청 DHEA-sulfate 농도가 감소함에 따라 증가 하였다. 이 결과로 산모

혈청 DHEA-sulfate 농도는 분만의 기전에 관여하는 것으로 보이며, 성공적인 유도분만의 중요한 요소로 생각된다.

참고문헌

1. Mochizuki M, Honda T, Tojo S. Collagenolytic activity and steroid levels after administration of dehydroepiandrosterone sulfate. *Int J Gynecol Obstet* 1978;**16**:248-53.
2. Imai A, Ohno T, Tamaya T. Dehydroepiandrosterone sulfate-binding sites in plasma membrane from human uterine cervical fibroblasts. *Experientia* 1992;**48**:999-1002.
3. Mochizuki M, Honda T, Deguchi M, Morikawa H, Tojo S. A study on the effect of dehydroepiandrosterone sulfate on so-called cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;**57**:379-401.
4. Goolsby L, Schlecht K, Racowsky C, Gelety T, Reed K. Maternal serum Dehydroepiandrosterone sulfate levels and efficiency of labor in young nulliparas. *Obstet Gynecol* 1996;**88**:56-9.
5. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 1996;**88**:990-2.
6. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, Kendall JZ, Knox BS. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 1973;**29**:111-59.
7. Walsh SW, Stankczyk FZ, Novy MJ. Daily hormonal change in the maternal, fetal, and amniotic fluid compartments before parturition in a primate species. *J Clin Endocrinol metab* 1984;**58**(4):629-39.
8. Olson DM, Mijovic JE, Sadowsky DW. Control of human parturition. *Semin Perinatol* 1995;**19**(1):52-63.
9. Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, Smas CM, Alder GK, Majzoub JA. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest* 1988;**82**(1):287-92.

10. Majzoub JA, Karalis KP. Placental corticotropin-releasing hormone: function and regulation. *Am J Obstet gynecol* 1999;**180**:S242-6.
11. Granström L, Ekman G, Malmström A. Insufficient remodeling of the uterine connective tissue in women with protracted labor. *Br J Obstet Gynecol* 1991;**98**:1212-6.
12. Liapis A, Massiakos D, Sarantakou A. The role of steroid hormones in cervical ripening. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;**20**:163-6.
13. Sasaki K, Nakano R, Kadoya Y, Iwao M, Shima K, Sowa M. Cervical ripening with dehydroepiandrosterone sulphate. *Br J Obstet Gynecol* 1982;**89**:195-8.
14. Takasaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Hirato K, Saito H, Yanaihara T, *et al.* Biosynthesis of prostaglandin in human cervical tissue. *Nippon Fujika Gakkai Zasshi* 1987;**39**:1565-70.
15. Maradny E, Kanayama N, Maehara K, Kobayashi T, Terao T. Dehydroepiandrosterone sulfate potentiates the effect of interleukin-8 on the cervix. *Gynecol Obstet invest* 1996;**42**:191-5.
16. Ishikawa M, Shimizu T. Dehydroepiandrosterone sulfate and induction of labor. *Am J perinatol* 1989;**6**:173-5.