Eumendin 및 Sepamin에 基因된 畸型死態

春川看護學校 李 和 順

Chlorpromazin이라는 수면제가 선천성 이상 태아를 생기게 한다는 것은 기왕에도 알려져 있었으나 최근에 와서 갑자기 주의를 끌게 된 것은 서독에서 생산된 「타리도마이드」(Thalidomide)의 복용자에 있어서 태아 기형 소위 해구지(海狗肢)가 많이 발생 하므로서 1960년 10월 서독 Kassel에서 이에 대한 연구 위원회가 발족된뒤 부터 였다. 필자는 타태의 목적으로 Eumendin을 복용한 산모의 1예와 임신 오조증상으로 인하여 임신중 Sepamin을 장기간 복용한 산모의 조산시에 각각 1예의 기형 사태를 경험 하였으므로 증례 보고와 아울러 문헌적 고찰을 하고저 한다.

증 례

제1예

환자 : 김○숙, 36세, 주부, 생활정도는 극빈.

가족력 : 20세 때 22세 되는 건강한 남자와 결혼하고, 6회의 임신 분만. 현재 4남매만 생존하고 있음. 남편은 농부이며, 성병, 결핵 등에 이환된 일이 없었고 환자 및 그의 남편의 선천적 기형 등은 없었다고 한다.

기왕증 : 초경은 19세 때 부터인데 비교적 순조로웠고 6회의 임신 및 분만, 산욕 등도 정상이 었으나 그 중 2아는 모두 생후 1년 이내에 폐염 등으로 인하여 사망 하였다고 한다.

현 병력 : 최종 월경 1963년 4월 16일이 제7회 임신이며 금번 임신을 중절시킬 목적으로 Eumendin을 임신 제 3개월말 부터 제 4개월초에 걸쳐 내복 하였는데, 1일 3회 6정을 복용 하였으나 아무런 증상이 일어나지 않았으므로 5일 후 다시 1일 3회 6정을 복용한즉 약간의 복통이 있었을 뿐 아무런 증상도 나타나지

않았고 임신 월수의 경과와 더부러 5개월말 부터 복부가 급속히 팽만되었으며 태동은 느끼지 못하였으나 다만 복강내에 이상하게 "벌레가 기어다니는 듯"한 느낌이 있어 불쾌 하였었다고 한다. 임신 제 9개월이 되던 1963년 12월 1일부터 진통이 개시되어 5일간 지속된 후 필자에게 조산을 의뢰하게 되었다.

현증 : 초진 : 1963년 12월 5일

분만예정일 : 1964년 1월 23일

모체 : 체온 36.6°C, 호흡 22, 맥박 70/분, 규칙적이며 혈압 120/40이며 배변도 양호하였고 배뇨도 자연배뇨를 하였다.

전신상태는 다소 허약하게 보였으나 골반상태도 정상이며 복위는 102cm, 자궁저의 높이는 42cm로서 양수과다이나 이에 수반되는 증상은 없었다. 하지 및 외음부 부종도 없었다. 방광 및 직장에 대한 압박증상도 과히 심하지 않았으며, 정맥관의 노창 또는 정맥류도 없었다. 횡경막이 압박되어 다소 호흡이 곤란함을 느낄 뿐이였다.

태아 : 모체의 양수과다(hydramnios,)로 인하여 태위, 태세, 태향 등이 촉지되지 않았고 태아 심음 역시 청취불능 하였으므로 슬주위(Knee-elbow Position)를 취하여 진찰하였으나 역시 촉지하기 곤란하였다.

분만경과 : 진통은 자궁벽의 과도신전으로 인하여 자궁 수축력이 약화 되어서 미약진통이 될 것은 이미 예측하고 있었으나 역시 1963년 12월 1일부터 미약진통이 개시되고 간헐기 부정, 질 분비물 등은 전무 하였다. 필자는 산모의 심신을 안정케 하고 복부 팽만으로 인하여 앙와위(dorsal Position)가 곤란하므로 측와위를 취하여 상반신을 다소 높여서 호흡이 곤란하지 않도록 하고 고관절을 굴곡시킨 후 무릎 사이에 평편한 베개를 고여 안정케 하고 전문 의사에게 의뢰하도록 권고 하였다.

자궁구 개대가 시작된지 약 30시간 후 자궁구가 전개대 되었으며 의사에게 의뢰하였으나 의사 왕진 직전에 파수 되었다.

양수과다증에 있어서 흔히 볼 수 있는 상위태반조박, 제대탈출, 태위 태세의 이상 등이 초래될 것을 우려하고 또한 이를 예방하기 위하여 양수의 급격한 유출을 방지 하였다. 양수는 1분30초간에 약 5000cc가 유출되었으며 약 5분 후 2~3차의 복압을 가하여 자궁구 전개대 후 약30분만에 태아는 골반위로 태반과 함께 만출되었는데 분만후 초래되기 쉬운 출혈 내지 이완성출혈(Atonic-bleeding)을 예방하기 위하여 분만 즉시 Ergokrin 1앰플을 근육 주사 하였으며 앙와위에서 머리를 낮추고 자궁저부를 맛사지하여 자궁 수축 상태와 외음부로부터 유출되는 출혈을 관찰하고 의음에는 소독된

Pad를 대어주어 세균 감염을 방지하였다. 또한 방광의 충만을 방지하였다. 다량의 양수 유출에 대하여 산모에게 불안감을 주지 않도록 필자 자신이 모든 동작을 침착하게 하였다. 또한 복대를 하고 하지를 펴게하고 보온하여 정와케 하였다. 회음 및 질의 손상은 없었고 분만후 6시간이나 관찰하였으나 전신상태가 양호한 편이었고 자궁수축과 출혈상태 등도 정상이었다.

분만 제1기 30시간
분만 제2기 30분
분만 제3기 0

태아 및 태아 부속기 소견

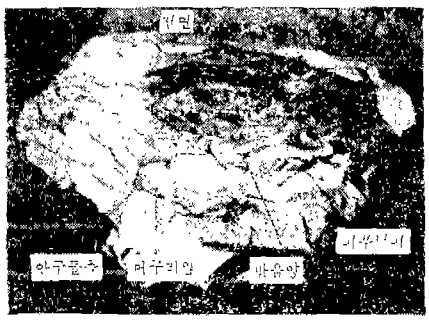
태아 : 신장 37cm, 체중 1,700gm 발육정도 약 6개월에 해당되며 반두아(Hemicephalus)였고 피부는 표피 박탈되었으며 두정부에 3cm×4cm의 구멍이 있었고 뇌실질은 대부분 결손되었으며 안구돌출, 입은 머구리입과 흡사하였고 제5요퇴 부근에도 역시 밤톨만한(栗大) 구멍이 있었고 안면은 7cm×7cm의 크기였다. 성기는 반음양 이었다.

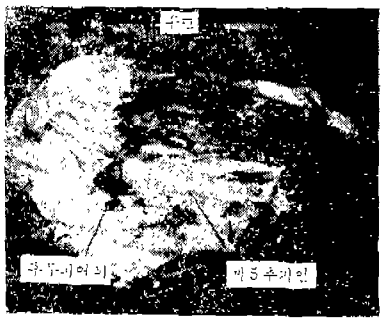
태반 : 타원형의 평편한 원판상이며 직경은 약 8cm 중량 200gm이며 6~7개월 정도 된 형상이었으며 태반형이 불완전 하였다. 양막은 는질 는질한 상태였으며 군대군대 응혈이 부착되어 있었다.

제대 : 길이 약 25cm, 직경 0.9cm였고 역시 완전하지 않았다.

산모의 경과 : 산모의 경과는 1주까지에 경과가 상상 이외로 양호하였으며 2주, 3주 1개월 후에도 별이상 없이 경과하였으며, 오로는 28일간 계속하였고 그 후에도 자주 방문하였으나 별이상 없이 건강한 상태로 회복되어 가고 있었다. 필자는 이상과 같은 모든 사실의 위험성과 가족계획에 대한 원칙적 지식을 주입시키고 이 후로는 모든 전문의사의 지시를 받도록 주의 시켰다.

참고 : Eumendin 1정에는 Diethylstilbestrol 0.2mg, Potassium Bromide 0.5gm, Aloe 0.9mg을 함유함.





제 2 예

환자 : 박○숙, 25세, 교사.

가족력 : 2년전 25세의 건강한 남자와 결혼하였다 한다. 환자 및 그의 남편의 부계 및 모계 가족에는 각각 유전성 질환 및 선천성 기형 등이 없었다고 한다.

기왕증 : 초경은 18세에 있었으며 순조로웠고 23세초에 첫 임신함. 임신중 심한 임신 오조로 인하여 인공 임신중절 수술을 임신 제 3개월만에 시행하였다.

현병력 : 인공 임신중절한 후 3개월만에 월경 시작하였고 최종월경 1963년 6월 30일. 제2회 임신, 분만예정일 1964년 4일 7일 제 2회 임신 1개월부터 심한 입덧으로 인하여 직장 출근에 방해가 되므로 Chlorpromazin 제제인 Sepamin tablet(1정에 250mg 포함)을 1회 1정씩 내복, 임신 3개월반까지 매일 아침 1정씩 복용, 또 오심이 있을 때 마다 1정씩 복용 하였다고 한다. 약 2개월반 동안이나 Sepamin을 계속 복용하였다고 한다. 그후 임신 제6개월부터 정기적으로 매월 1회씩 산전 진찰을 받았으나 별 이상이 없었다고 하며 태아 심음도 서서 하나 강하며 침착 하였다고 하였다.

초 진 1964년 3월 10일
제2회 1964년 3월 28일
제3회 1964년 4월 8일

현증 체격은 중정도이며 혈압 110/80, 혈액 Cardiolipin Test는 음성(−). 보체 골반 건전하나 양수과소증(Oligohydroamnio, oligoamnion)이 였으며 평소에 태동은 동통을 느낄 정도로 심한 태동은 아니었다. 태위는 골반위, 태향은 제2태향, 심음은 120이었다.

분만경과 : 예정 분만일 보다 1일 늦게 즉 1964년 4월 7일 오후 5시부터 8일 오후 2시30분에 사산 하였다. 즉 태아는 둔위로 무사히 분만되었는데 진통은 비약 진통이면서도 불규칙하게 15시간 정도는 진행되었으며 4~5시간은 불규칙하게 격심한 진통이 계속 되었으며 대포의 형성도 불충분하고 산도의 전개대가 거의 20시간을 요하였다 복압으로 인하여 파수 되었는데 양수는 약 10cc 정도였고 산후 출혈도 약 50 cc 정도였었고 수차에 걸친 복압으로 인하여 선진부가 하향함에 따라 커다란 성기가 쑥 빠져 나왔으며 다음 둔부와 하지가 보였다. 태아의 완전 만출에는 약 1시간을 요하였고 복압의 회수는 36회였다. 특히 초산과 같은 경우이므로 회음 보호에 유의하여 회음 파열은 없었고 질의 손상도 없었다. 분만 전후에 법대로 소독하고 머리를 나추어 주고 산모의 하반신을 깨끗이 하여 주게 하였다. 필자는 양수과소증에 오기 쉬운 태반조기박리와 출혈에 유의하여 관찰 하였으며 자궁저부를 지지하여 자궁 수축에 대하여 관찰하였

다. 태반은 태아 만출후 약 15분 후에 만출되었으며 다소 큰 편이었다.

태아 : 두부는 정상 피부, 평편하고 색은 정상이고 양 안검이 폐쇄되고 수지 및 족지가 오리발 모양, 성기는 길이 12cm, 폭이 4cm, 내강(內腔)은 공허하고 양측 음부에 길이 약 4cm 가량 융기된 것이 각각 1개씩 있었음(반음양). 신장 52cm 체중 3.3kg, 태반 75gm임. 제대 55cm, 비교적 가느렀으며 색은 정상이었다.

산후경과 : 비교적 순조로웠으나 3일후 유방이 다소 팽만된듯 하다가 별이상 없이 다시 정상 상태로 돌아 갔다.

오로 : 제1일에는 50cc 정도의 출혈이 있었으나 자궁 수축은 양호하고 제 2일부터 차차 줄어서 15일 정도 계속 되었다. 산모는 약 1개월후에 그대로 직장에 다닐 수 있게 되었으나 전신의 영양 상태가 불량하여 필자는 산모에게 심신의 안정과 영양요법에 유의하도록 권고 하였으나 산후 6개월후에도 이전과는 달리 수척하게 보였다. 의사의 진단에 의하면 별이상은 없다 한다.

*

1960년 10월 서독 Kassel에서 Thalidomide에 대한 연구위원회 발족에 뒤이어 1961년 11월 Düsseldorf에서의 소아과학회에서 Wider-Kind Lenz씨가 21예의 보고로써 센세이션을 일으켰다. Lenz의 조사에 의하면 기형아를 낳은 부인의 1/2이 수면제를 복용한 것이 판명되었다.

수면제와 기타 약제가 기형아를 낳게 하는 것은 Lenz에 의하면 임신 초기에 수면제 복용시에는 태아에 대한 위험율이 20% 이상이라 하였으며 Pfsiffer. Kosenow씨에 의하여도 임신초기 3개월중에 수면제 복용자에 있어서 상당히 기형아를 낳는 율이 높다는 것을 알았다. 그러나 Burky 같은 이는 Jones, Williamson의 8예의 기형, Burley의 162예의 사지기형 등의 통계에 의하면 역시 임신 초기에 이러한 수면제를 복용하므로써 기형아의 탄생율이 높은 것을 지적하고 있다. 그런데 이러한 수면제를 복용하는 산모는 연령적인 차이가 어떤가를 관찰해 보면 Weickermann. Bachmann 등의 상세한 보고에 의하면 이러한 기형아를 낳는 산모의 연령은 비교적 높은 것이며 30세 이상의 모체에서 기형아를 낳는 것이 55%인데 비하여 30세 이내에 기형아를 낳는 산모는 35%라고 하였다.

이러한 기형아의 사망율이 가장 높고 단지증(短肢症)은 제3주(145명 중 49명)에서, 골단성결손증(骨端線缺損症)은 제7주(35명 중 5명)에 사망 하였다고 한다.

남녀 비율의 차이는 별로 없는것 같다.

수면제 복용 환자 통계를 보면 임

신 초기부터 복용한 것이 많아서 기술한 Kosenow의 34예는 임신 제3~6주부터 복용한 것이며 Lenz의 50예는 최종월경후 30~50일 간에 복용한 것으로 되어 있다. Weickermann은 31~39일에 복용한 것으로서 기형아를 낳은 것으로 알려져있다.

복용양과 기형 발생율은 관계가 없다고 하는 사람도 있으나 역시 다량을 장기 복용한 것이 소량을 장기간 복용한 것 보다 발생율이 높다고 한다. 이상 통계에 기술한 것과 같이 수면제(Thalidomide) 등의 복용으로 기형아를 출산한 것은 임신 8주내로 되어 있다.

이것을 태생학적으로 고찰하여 보면 사람이 태아에 있어서는 4지의 원기(原基)가 나타나는 시기는 수태후 10일로서 현미경으로 인정되며 42일이 되면 조그마한 체지(體肢)가 육안적으로 겨우 인정될 단계에 이른다. 따라서 이 시기에 약을 복용하므로써 4지의 발육 장해를 초래하는 것으로 생각되는 것이다. 대체로 수면제로 중배엽(中胚葉)에 속하는 골근육 등의 지주조직(Support tissue)의 장해를 초래하는 것이 강하게 되는 것이다. 내배엽(內胚葉) 계통의 장해도 초래하는 것을 볼 수 있다.

이 약의 세밀한 기형아 초래의 작용 기전은 아직 확실히는 규명되어 있지 않으나 대사 장해를 주는 것만은 대략 알 수 있다.

태아에 미치는 약물의 영향을 고찰해 보면 다음과 같다. 모체에 사용하는 약물은 태반을 통하여 태아로 이행하고 각종 영향을 미치게 하나, 장해작용을 미치게 하는 것으로 알려진 것은 다음과 같다.

1) **항종양제**

동물 실험으로 발육 저지나 선천이상의 원인이 되는 약물은 다수라고 하나, 사람에 대한 최기형인자(催畸形因子)로 밝혀진 것은 4-Amino-pteroy lutamic Acid와 혹종의 Steroid hormone이다.

항엽산제(抗葉酸劑)인 4-Amino-pteroy lutamic acid(Amino-Ptrotein)가 동물에서나 사람에서나 모두 기형의 원인이 되는 것은 기재된 바이며 미국에서도 인공 임신중절이 필요한 임부에게 본제를 투여하여 동물에서 나타난 것과 꼭같은 기형이 나타나며 타태의 목적으로 본제를 사용하여 기형아를 낳은 보고가 있다.

항종양제인 6-Mercaptopurine Bussulfan 등으로 구개피열(口蓋披裂), 안구기형을 일으킬 수 있었다는 1예 이외에 기형 보고는 없다.

이것 역시 임신 초기에 투여하지 않는 것이 좋다. 암의 화학요법 제제로써 태아 기형을 일으켰다는 보고는 없다. 그러나 이러한 세포독(細胞毒)을 임신 초기에 투여하는 것은 삼가야 한다.

2) Hormone & Antihormone제

Cortison은 동물의 구개피열을 일

으키거나 태아를 사망케 하는 것은 알려져 있었으나 사람에 있어서는 아직 보고된 바 없다. Bongiovonni, McPadden은 Cortison을 투여하여 26예의 임신중 임신 14주 이전에 복용한 임부 2예에 있어서 구개피열을 보았다고 하나, 태아 사망이나 미숙아가 비교적 많았다고 하였다.

이것은 태아의 부신 기능을 억제하는 것으로 생각되나 임신초기에 Cortison을 투여함은 가하다고는 생각되지 않는다. 임부에게 고단위의 황체「홀몬」의 투여로 인하여 여성 태아의 반음양의 원인이 된다는 것은 수년전 부터 알려져 있다. 이와 같은 기형은 황체「홀몬」의 고단위를 장기 투여하지 않으므로써 이와같은 기형을 피할 수 있다. 갑상성 기능항진이 있는 임부에게 Antithyroid drug인 Thiouracil 등을 사용하여 태아의 선천성 갑상선종을 일으켰다고 하는 보고가 다수 있다.

방사성 동위원소 I^{131}의 투여로 인하여 선천성 이상아(Cretinosm Hydrocephalus)를 발생하고도 있다.

3) 합성「바이타민」K 제

임부에게 Naphthoquine을 포함한 합성 바이타민 K를 다량 투여하면 태아의 「비리루빈」혈증 (Hyperbilirubinemia)를 일으켜서 신생아 황달의 원인이 되는 일이 있다. 이는 합성 Vitamin-K가 적혈구를 용해시키므로서 오는 것으로 생각되며 Vitamin-K는 간기능 장해를 초래한다.

4) 화학요법 및 기타 약제

임부가 타태의 목적으로 Quinine을 내복하여 정신박약아를 출산한 1예의 보고가 미국에 있었고 또 독일에서는 3예의 기형 (Hydrocephalus, 사지이상)이 있었는데 영국에서는 무신증(無腎症)의 1예가 있었다.

그 외에 Cortison, Estrogen, Progesteron, Aspirin, Menthol. Chloramphenicol 등은 간장에서 해독되는 것이나, 신생아의 간기능은 불완전한 까닭에 해독 기능이 약하므로 이러한 약물의 다량 투여는 태아의 장해를 일으킬 수 있다.

신생아에게 Chloramphenicol을 투여하여 사망한 예가 다수 있다.

태아의 간 장해를 일으키는 약물로서는 Sulfa제, Chlortetracycline, 항경련제, Phenobarbital, Chlorpromazin, thorazin, phenthiazin 등이 있다.

항생제 즉 Neomycin. Kanamycin, Vaneomycin 등은 腎기능 항진, 청각의 장해를 일으키는 일이 있으며 S.Q. Cohlan씨는 Tetracycline이 태아의 골중(骨中)에 형광부합체(螢光復合體)로서 축적되어 골의 발육을 장해한다고 보고하였으며 이로 인해 미숙아가 현저 함을 말하고 있다.

모체가 알콜을 복용하였을 때의

기형아 발생 보고는 없다.

또 혈당(血糖)을 저하시키는 약물인 tolbutamide에 의하여 다형의 기형아가 출산된 보고가 Sweden, Africa에서 나오고 있으나 그 인과관계는 불명하다.

5) 태아, 신생아의 호흡기 자극 약제

모체에 투여한 Morphine이 신생아의 호흡 기능을 장해함은 기왕에 알려진 사실이다.

이와같은 약물이나 저 산소증을 일으키는 약물의 사용은 삼가야 한다.

Resorpin은 임신 중독증에 사용되는 강압제(降壓劑)이나 태아의 비점막에는 이 약이 대단히 예민하게 반응하며 나중에는 부종성으로 되고 비폐색을 초래한다. 뿐만 아니라 Resorpin은 골수 기능을 장해하여 혈소판 감소증을 초래하여 출혈성 경향을 이르키는 수 도 있다.

이상 문헌적 고찰로 증예 1은 임신초기, 즉 임신 제 3개월부터 제 4개월초까지 Diethylstilbesterol 즉 Estrogen의 주제인 Eumendin을 복용하므로써 기형을 초래하였고 다른 1예, 즉 증예 2는 중추성 자율신경 차단제인 Chlorpromazin제인 Sepamin을 장기 복용하므로서 모체는 물론 태아의 대사장애를 초래하여 이루어진 태아 기형을 산출케 된 것이다.

결 론

증예 제 1 은 임신 제12주부터 Eumendin(1정에는 Diethylstilbesterol 0.2mg 함유)을 1일 6정 즉 1일 1.2mg 씩 복용하기 시작하여 임신 제16주까지 계속하여 임신 제9개월에 「반두두뇌아」이며 두정부 및 제5요퇴부피열(第5腰椎部披裂)의 기형 사태아를 출산한 것이며, 증예 제2는 Sepamin 25mg을 임신 제1개월부터 1일 1정씩 1회 복용하기 시작, 임신 제 3개월반까지 복용하여 임신 제10개월에 「수지 및 족지의 기형(오리발과 같은) 생식기의 반음양 및 제4요퇴부피열」 등의기형 사태의 출산 원인 및 통계적 문헌고찰을 한 것이다. 그러므로 임부에 있어서는 전문의사의 지시 없이는 모든 약물 사용을 삼가야 될 것으로 사료된다.

References

1) WiderKind, Lenz: Lancet, 1962, 7219: 45/6.1
2) Pfeiffer, Kosenow: Lancet, 1962, 7219: 46/6.1
3) BurKey: Lancet, 1962, 7220: 100/13:1
4) Jones, Williamson: British, Med, Jour, 5276: 477/72 1962
5) Burley: Lancet, 1962, 7223: 27/3.2
6) Weickermann, Bachmann: Dtsch. Med Wsh, 87 (33) 1957-1607
7) Bongio, M.C. Padden:
8) S. Q. Cohlan:
9) 森山豊 産科와 婦人科 1963. 3. 31 page 「사리도마이드」에서 引用