

표 1. 기형유발 예측 위험도에 따른 약물들의 순위

Class 0. : Nominal risk					
Acetaminophen	B	Aspirin	C	Caffeine	B
Cephalosporin	B	Erythromycin	C	Insulin	B
Levothyroxine	A	Penicillin	B	Ritodrine	B
Class 1. : Minimal risk					
Aminoglycoside	C	Antihistamine	C	Atenolol	C
Bromocryptine	C	Codeine	C	Corticosteroids	B
Diazepam	D	Digoxine	C	Dipheniramine	C
Furosemide	C	Haloperidol	C	Hydralazine	C
Heparin	C	Ibuprofen	B	Indomethacin	B
Magnesium sulfate	B	Meperidine	B	Methyldopa	C
Miconazol	B	Morphine	B	Oral pills	X
Progesterone	D	Propranolol	C	Propylthiouracil	D
Reserpine	D	Sulfasalazine	B	Sulfonylurea	D
Sulfonamine	B	Tetracyclin	D	Theophylline	C
Trimethoprim	C	Vancomycin	C		
Class 2. Small risk					
Acyclovir	C	Captopril	C	Ethosuximide	C
Metronidazole	B	Nifedipine	C	Phenobarbital	D
Class 3. Moderate risk					
Carbamazepine	C	Ethanol	X	Lithium	D
Methimazole	D	Phenytoin	D	Valproic acid	D
Class 4. Potent risk					
Coumarin	D	Cyclophosphamide	D		
Isotretinoin	X	Methotrexate	D		

표 2. 사람에서 기형 유발약제 판단기준

1. Proven exposure to agent at critical time(s) in prenatal development(prescriptions, medical records, dates).
2. Consistent findings by two or more epidemiological studies of high quality, (i.e., control of confounding factors, sufficient numbers of exposed pregnancies, exclusion of positive and negative bias factors); prospective studies; or relative risk of 6 or more.
3. Careful delineation of the clinical cases attempting to isolate aspecific defect or syndrome.
4. Rare environmental exposure associate with rare defect.
Probably three or more cases; examples, oral anticoagulants and warfarin syndrome, methimazole and scalp defects(?), and heart block and maternal connective-tissue diseases.
5. The association should make biological sense.

From Shepard(1989), with permission.

사람에서 기형 유발이 밝혀진 약제들은 표3에 제시되어 있다. 또한 과거에는 기형유발과 관련된 것으로 생각되었으나 나중에 안전한 것으로 밝혀진 경우도 있다(표4). 효과적인 피임약의 출현으로 위험도가 높은 약물로 치료 도중에 계획되지 않은 임신의 위험도를 최소화할 수 있게 되었다. 이러한 접근은 남아 메리카에서 처음 시도되었는데, leprosy 질환을 가지고 있는 가임기 여성은 thalidomide 처방을 받기 전에 medroxyprogesterone 주사로 피임을 하도록 하였다. 그러나 아직도 thalidomide 관련성 태아 이상이 3개월간의 피임효능 유효기간이후 복용을 계속하거나 또는 남자파트너 측으로부터 약물을 받은 여성의 자녀에서 보고 되고 있다. 모든 신약은 기형의 가능성이 있기 때문에 태아의 약물노출을 방지할 수 있는 더욱 효과적인 방법의 개발이 중요하다. 한가지 방법으로 5년까지 가역적인 피임이 가능한 임플란트형 피임제의 사용이다. 이러한 방법은 phenytoin, 이나 warfarin 등과 같은 기형의 위험도가 높은 약물을 사용 중이거나 알코올, 코카인 등의 약물남용 중의 가임기여성의 경우에 고려되어야 한다. 기형의 위험도가 높은 약물을 복용중인 비가임기 여성에서도 효과적인 성교후 피임제에 대하여 정보를 제공해야 한다. 한 연구에 의하면 기형의 위험도가 없었던 약물들에 폭로되었으나 상담을 요구했던 여성들에서 그들은 주요기형에 대하여 25% 위험도를 가지고 있다고 추측하였다. 이것은 thalidomide 관련 기형위험도 범위이다. 의사의 상담후 이러한 임신부들의 잘못된 추측은 상당히 감소되었고 그에 따라 약물의 위험도에 대한 잘못된 인식과 관련된 많은 임신중절이 예방되었다. 임신부나 임신을 계획중인 여성을 상담하는 의사들은 약물과 관련된 위험도의 내용과 정도를 명확히 이해하고 있는 지 확인을 해야 한다. 자의적인 임신중절에 대한 여성들의 태도는 서로 다르다. 또한 기형 위험의 내용과 정도에 대하여 똑같은 정보라고 하여도 임상적 상황과 특별한 조건에 따라 여성마다 다른 결정을 내리게 된다. 예를 들면 어린시절부터 phenytoin으로 간질을 효과적으로 치료받아온 여성은 그 약물이 기형을 유발할 수 있다고 하여도 전반적인 기형가능성의 위험도가 그리 높지 않다는 것을 알게 되면 기뻐할 것이다. 또한 단 한번의 대발작으로 phenytoin 치료를 받아왔고 이 약을 처방받기 전에 정상적 아이를 분만한 여성이라면 부작용에 대한 정상보다 높은 위험도에 대하여 알게 된 뒤에는 무계획적인 임신을 지속하지는 않을 것이다. 상담 중에 가임여성이 태자기형의 기저 위험도와 의학적 상태와 관련된 태어나 주산기적 위험에 대한 개념을 이해하고 있는지 확인하는 것이 중요하다. 예를 들면 1st trimester기에 lithium으로 치료받고 있는 조울증 여성은 약물과 관련된 태아 심장이상의 약간의 위험도상승(1% 이하) 뿐만 아니라 출산아에서의 조울증의 유전적 위험도 증가에 대해서도 이해할 필요가 있을 것이다. 상담의사는 그 여성이 상충되는 정보를 받지 않도록 주의의와도 동일한 정보를 교환하도록 노력해야 한다. 임신부의 경우 특히 감기에 걸리기 쉬우며 이러한 바이러스가 기형을 유발 시킨다는 증거가 없다는 사실과 대중적 요법은 원인적 치료가 되지 않는다는 것을 주시시켜 주는 것이 중요하다. 가능하면 약을 쓰지 않고 휴식을 많이 갖게 하고 충분한 수분섭취를 하도록 하며 가슴기를 사용하여 기도를 습하게 하는 것도 도움이 될 수 있다. 또한 많은 임신부들은 임신과 관련된 오조, 구토 등과 임신 전 진단된 만성질환 또는 급성질환으로 약물요법이 필요할 수 있다. 임신중 치료제의 선택에는 여러가지 원칙을 따라야 한다. 태아의 안전성이 주요문제이기 때문에 오래 동안 사용되어 온 약들이 새로운 약들보다는 선호된다.

표 3. 사람에서 기형유발이 증명된 약제*

Drug	Teratogenic Effect
Aminopterin, methotrexate	CNS and limb malformations
Angiotensin converting enzyme inhibitors	Prolonged renal failure in neonates, decreased skull ossification, renal tubular dysgenesis
Anticholinergic drugs	Neural tube defects
Anticold drugs (pseudoephedrine and methimazole)	Fetal and neonatal goiter and hypothyroidism, aplasia cutis (with methimazole)
Carbamazepine	Neural tube defects
Cyclophosphamide	CNS malformations, secondary cancer
Danazol and other androgenic drugs	Masculinization of female fetuses
Diethylstilbestrol †	Vaginal carcinoma and other genitourinary defects in female and male offspring
Hypoglycemic drugs	Neonatal hypoglycemia
Lithium	Ebstein's anomaly
Misoprostol	Moebius sequence
Non-steroidal antiinflammatory drugs	Constriction of the ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis
Paramethadone ‡	Facial and CNS defects
Phenoxin	Growth retardation, CNS deficits
Psychoactive drugs (e.g., barbiturates, opioids, and benzodiazepines)	Neonatal withdrawal syndrome when drug is taken in late pregnancy
Systemic retinoids (isotretinoin and etretinate)	CNS, craniofacial, cardiovascular, and other defects
Tetracycline	Abnormalities of teeth and bone
Thalidomide	Limb shortening defects, internal organ defects
Trimethadione †	Facial and CNS defects
Valproic acid	Neural tube defects
Warfarin	Skeletal and CNS defects, Dandy-Walker syndrome

*Only drugs that are teratogenic when used at clinically recommended doses are listed. The list includes all drugs proved to affect neonatal morphology or brain development and some of the toxic manifestations predicted on the basis of the pharmacologic actions of the drugs. Data are from Briggs et al.⁹ CNS denotes central nervous system.

†The drug is not currently in clinical use.

‡Sulindac probably does not have this effect.

표 4. 초기에 기형 유발약제로 인식되다가 이후 안전성이 입증된 약제들

DRUG	INITIAL EVIDENCE OF RISK	SUBSEQUENT EVIDENCE OF SAFETY
Diazepam*	Oral clefts ¹	No increase in risk in large cohort and case-control studies ^{10,12}
Oral contraceptives	Birth defects involving the vertebrae, anus, heart, trachea, esophagus, kidney, and limbs ¹³ ; masculinizing effects on female fetuses resulting in pseudohermaphroditism ¹⁴	No association between first-trimester exposure to oral contraceptives and malformations in general or external genital malformations in two meta-analyses ^{15,16}
Spermicides	Limb defects, tumors, Down's syndrome, and hypospadias ¹⁷	No increase in risk in a meta-analysis ¹⁸
Salicylates	Cleft palate ¹⁹ and congenital heart disease	No increase in risk in large cohort studies ^{20,21}
Bendectin (doxylamine plus pyridoxine)	Cardiac and limb defects ^{22,23}	No increase in risk in two meta-analyses ^{24,25}

*Diazepam taken near term may cause the neonatal withdrawal syndrome or cardiorespiratory instability.

표 5. 질환에 따라 임신중 사용될 수 있는 선택약제

Drug	EFFECTS IN ANIMALS	EFFECTS IN HUMANS
Angiotensin converting enzyme inhibitors	Stillbirths and increased fetal loss in sheep and rabbits ¹²	Prolonged renal failure and hypotension in the newborn, decreased skull ossification, hyposplasia, and renal tubular degeneration ¹³
Carbamazepine	Cleft palate, dilated cerebral ventricles, and growth retardation in mice ¹⁴	Neural-tube defects ¹⁵
Cocaine	Dose dependent decrease in uterine blood flow, fetal hypoxemia, hypertension, and tachycardia in sheep ¹⁶ ; reduced fetal weight, fetal edema, and increased resorption in rats and mice ¹⁷	Growth retardation involving weight, length, and head circumference ¹⁸ ; placental abruption ^{19,20} and uterine rupture
Ethanol	Microcephaly, growth deficiency, and limb anomalies in dogs, chickens, and mice ^{21,22}	Fetal alcohol syndrome (prenatal and postnatal growth deficiency, CNS anomalies (microcephaly, behavioral abnormalities, and mental retardation), characteristic pattern of facial features (short palpebral fissures, hypoplastic philtrum, and flattened maxilla), and major organ system malformations ²³); with age, facial features may become less distinctive, but short stature, microcephaly, and behavioral abnormalities persist ²⁴
Isoniazid	CNS, head, limb, and cardiovascular defects in rats and rabbits ²⁵	Retinoid embryopathy resulting in some or all of the following abnormalities ²⁶ : CNS defects (hydrocephalus, optic nerve blindness, retinal defects, microphthalmia, posterior fossa defects, and cortical and cerebellar defects); craniofacial defects (microtia or anotia, low-set ears, hypertelorism, depressed nasal bridge, microcephaly, micrognathia, and agenesis or stenosis of external ear canals); cardiovascular defects (transposition of great vessels, tetralogy of Fallot, and ventricular or atrial septal defects); thymic defects (ectopia and hypoplasia or aplasia); and miscellaneous defects (limb reduction, decreased muscle tone, spontaneous abortion, and behavioral abnormalities)
Lithium	Heart defects in rats ²⁷	Utstein's anomaly and other heart defects ^{28,29}
Methyl mercury	CNS abnormalities in rats ³⁰ ; growth retardation, motor disturbances, microencephaly, and brain lesions in fetuses in mice ³¹	Fetal Minamata disease (disturbe neuronal disintegration with gliosis, cerebral palsy, microcephaly, strabismus, blindness, speech disorders, motor impairment, abnormal reflexes, and mental retardation ³²)
Phenothiazin	Cleft palate, microtia, renal defects, and hydrocephalus in rabbits, mice, and rats ^{33,34}	Fetal hydantoin syndrome ³⁵ : prenatal and postnatal growth deficiency, motor or mental deficiency, short nose with broad nasal bridge, microcephaly, hypertelorism, strabismus, epicanthus, wide fontanelles, low-set or abnormally formed ears, positional deformities of limbs, hypoplasia of nails and distal phalanges, hypoplasia, hernia, webbed neck, low hairline, impaired neurodevelopment and low performance scores on tests of intelligence ³⁶
Thalidomide	Limb shortening defects in rabbits (most sensitive species) ³⁷	Limb shortening defects ³⁸ ; loss of hearing, abductor paralysis, facial paralysis, anotia, microtia, renal malformations, congenital heart disease
Valproic acid	Exencephaly in humans and mice ^{39,40}	Neural-tube defects ^{41,42}
Warfarin	Maxillo-nasal hypoplasia and skeletal anomalies in rats ⁴³	Fetal warfarin syndrome: skeletal defects (nasal hypoplasia and stippled epiphyses), limb hypoplasia (particularly in distal digits), low birth weight (< 10th percentile), hearing loss, and ophthalmic anomalies ⁴⁴ ; CNS defects with exposure after first trimester, dorsal midline dysplasia (agenesis of corpus callosum and Dandy-Walker malformations) or ventral midline dysplasia (optic atrophy) ⁴⁵

* CNS denotes central nervous system.

† Animal studies in animals failed to show teratogenicity; hence, documentation in humans preceded that in animals.

표 6. 기형 유발물질 정보 서비스

Canada

Motherisk Program, Toronto

(416) 813-6780

World Wide Web address : <http://www.motherisk.org>

United States

Organization of Teratology Information Services

(801) 328-2229(for referral to nearest service)

World Wide Web address : <http://orpheus.ucsd.edu/ctis>

몇 개의 코호트연구나 여러 가지 메타분석에 근거하여 임신중 안전하다고 생각되는 약물들이 표 5에 나와있다. 태아의 위험도를 최소화하기 위하여는 치료용량 범위에서 가장 낮은 용량을 사용하는 것이 좋겠다. 임신 후반기에는 체중이 증가하고 약물제거 속도가 증가(예, lithium, digoxin, phenytoin 등)하기 때문에 어떤 경우에는 정상보다 높은 용량이 필요할 수도 있다. 임신 주수를 포함하여 여러 가지 요인들이 태아의 위험도에 영향을 줄 수 있으므로 임신부는 비처방약물(OTC 약물)의 복용을 지양하고 그러한 약물들을 상담없이 복용하지 않도록 해야한다. 예를 들면 비스테로이드성 소염제는 임신 1st trimester시기 동안 안전하게 사용될 수 있으나 일부 비스테로이드성 소염제의 경우 임신후반기동안에 태아의 ductus arteriosus의 수축을 유발하거나 조기폐쇄까지도 유발 할 수 있다는 근거들이 증가하고 있다. 기형 약물에 대한 노출과 관련된 위험도 뿐 만아니라 불필요한 임신중절이나 필요한 치료의 회피 등과 같은 잘못된 정보와 관련된 위험도있다. 임신 중 약물요법의 안전성과 위험도에 대한 최신의 정보를 얻기 위해서 의사들은 teratogen-information service에 문의할 수 있으며 미국과 캐나다의 인터넷 사이트를 참조할 수 있다(표 6). 의료인과 제조업자들은 임신부와 태아를 두가지 위험으로부터 보호하도록 노력을 기울여야 한다.

참고문헌

1. Better news on population. *Lancet* 1992;339:1600-1600.
2. Koren G, Bologna M, Long D, Feldman Y, Shear NH. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1190-1194.
3. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy termination by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990;41:657-661.
4. Newton ER, ed. Medical problems in pregnancy. *Med Clin North Am* 1989;73:517-752.
5. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990;76:552-557.
6. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990;76:552-557.
7. Fantel AG, Shepard TH, Newell-Morris LL, Moffett BC. Teratogenic effects of retinoic acid in pigtail monkeys (*Macaca nemestrina*). I.General features. *Teratology* 1977;15:65-71.
8. Jones GR. Thalidomide: 35 years on and still deforming. *Lancet* 1994;343:1041-1041.
9. Polanczky M, Slap G, Forke C, Rappaport A, Sondheimer S. The use of levonorgestrel implants (Norplant) for contraception in adolescent mothers. *N Engl J Med* 1994;331:1201-1206.
10. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997;337:1058-1064.
11. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-533.
12. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994;271:767-770.
13. Loebstein R, Laikin A, Koren G. Pregnancy induced pharmacokinetic changes and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:328-343.
14. Theis JGW. Acetylsalicylic acid (ASA) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) during pregnancy: are they safe? *Can Fam Physician* 1996;42:2347-2349.
15. 대한산부인과학회. 임신중 약물복용. 산과학(제3판) 1997; 445-467.