

제대혈 Cortisol 농도에 영향을 미치는 인자에 대한 연구

조선대학교 의과대학 산부인과학교실*, 소아과학교실

임현정* · 송창훈* · 김은영 · 박상기

Analysis of Affecting Factors for Cortisol Level in Cord Blood

Hyun Jung Lim, M.D.*, Chang Hun Song, M.D.*
Eun Young Kim, M.D. and Sang Kee Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology*, and Department of Pediatrics,
College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Purpose : Long-term stress to the fetus causes alterations in adrenal steroidogenesis. The purpose of this study was to analyze the association of cord blood cortisol with stress during delivery.

Methods : Cord blood samples were collected from 58 neonates at once to labor. Cortisol was measured by RIA method(DPC, USA). Cortisol level according to gestational age(<34, 34-37, >38 wks) and method of delivery(Cesarean section vs. vaginal delivery), Apgar score and uterine contraction, were compared to know stress during labor.

Results : Cortisol of cord blood had considerable differences between each group, according to gestational age($P<0.001$). It was statistically higher in the cases of vaginal delivery than cesarian delivery($P<0.001$). The concentration of cortisol was significantly higher according to duration of labor ($P<0.05$). There was a significant relationship between cortisol level and uterine contraction($P<0.05$). The concentration of cortisol was significantly low when Apgar score at 1 min was low($P<0.05$).

Conclusion : Cord cortisol has close association with stress during labor. And so do with post birth prognosis of neonate. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:183-187)

Key Words : Cord cortisol, Stress during labor

서 론

태아의 뇌하수체와 부신은 태아의 성장과정에서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 분만진통과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 태아의 뇌하수체에서 분비되는 부신 피질 자극호르몬은 태아 부신의 성장에 영향을 주며, 태아 부신에서 분비되는 글루코코르티코이드는 폐 계면활성제의 합성과 분비를 촉진시켜서 폐 발달에 영향을 미친다¹⁾. 모체에서 생산된 코티솔의 80-85%는 태반에서 불활성화 상태인 코티손으로 대사 되기 때문에 태아에서 측정되는 코티솔의 대부분은 태아 자체의 부신에서 생산된다²⁾. 따라서 분만 시기에 따라 태아의 코티솔 분비에 영향을

미치는 태아 자체의 문제나 임신 중 합병증에 의해서 태아의 폐 발달 및 생존에 지대한 영향을 미칠 수 있다. 당뇨병이나 임신 중독증 등의 임신 중 합병증이 있었던 경우 태아 부신의 태아대 (fetal adrenal zone)의 감소가 관찰되어 구조적 이상을 증명하였고³⁾, 만성적인 스트레스 상황에서 태아 부신의 태아대에서 생산되는 dehydroepiandrosterone(DHEA) sulfate가 감소되고, 코티솔 농도는 상승되어 스트레스 상태에 따라 태아의 부신 호르몬 합성이 영향을 받을 수 있었다⁴⁻⁷⁾. 이와 같이 태아의 스트레스 호르몬 분비는 만성적인 스트레스 상황 뿐만 아니라, 분만 동안 급성기 상태의 스트레스에 의해서도 영향을 받을 것으로 생각된다. 분만시 태아 스트레스 호르몬 분비에 대한 연구에서는 분만 형태나 분만시 신생아 가사 상태에 따라 코티솔 농도의 차이가 있다는 연구^{1, 8)}와 차이가 없다는 연구⁹⁾ 결과들이 있어 상반된 의견을 보이고 있다. 현재 국내에서는 분만 기전에 태아의 코티솔 분비가 관여한다는 연구¹⁰⁾와 분만 방법에 따른 태아 스트레스 호르몬에 대한 연구¹¹⁾만 있고, 분만 동안 태아 및 산모 상태에 따른 제대혈 코티솔 농도의 변화에 영향을 주는 인자들에 대한 연구는 드물다. 이에 저자들은 임신 기간에 따른

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(2000-1-206-006-3) 지원으로 수행되었음.

본 연구는 2001년 제14차 대한주산의학회 추계학술대회 일반연제로 구연되었음.

접수 : 2002년 10월 16일, 승인 : 2002년 11월 9일

책임저자 : 김은영, 조선대학교병원 소아과

Tel : 062)220-3055 Fax : 062)227-2904

E-mail : sskkey@chosun.ac.kr

제대혈 코티솔 농도의 변화를 알아보고, 분만 형태, 자궁 수축시간, 조기파수 유무, 1분과 5분 Apgar 점수 등 다양한 분만 요인 및 분만 스트레스와 급성기 동안 태아의 코티솔 농도의 관계에 대하여 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 6월부터 2001년 6월까지 조선대학교병원 산부인과에서 분만한 제대 연령 34주 이하 14명, 35-37주 24명, 38주 이상 20명의 신생아를 대상으로 하였으며, 이들 중 36명은 질식 분만으로, 22명은 선택 제왕절개술로 분만되었다(Table 1).

2. 방법

분만 즉시 제대혈을 10 mL 채취하여 헤파린 처리 후 4℃에서 2,000 rpm으로 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고, 즉시 -70℃에 냉동 보관하였다. 코티솔 농도는 Coat-A-Count Cortisol kit(DPC, USA)를 사용하여 Y-counter로 competitive RIA method로 측정하였다. 분만 스트레스와의 관계를 보기 위하여 제대 연령(34주 이하, 35-37주, 38주 이상), 분만방식(제왕절개 분만 vs 질식분만), 자궁 수축 유무, 분만 진통시간, 옥시토신 사용 유무, 양막 파수여부, 신생아 체중(부당 경량아, 적정 체중아, 부당 과중아), 1분과 5분 Apgar 점수에 따른 코티솔 농도를 비교하였다. 통계처리는 SPSS를 활용하여 시행하였다. 각 군간의 비교는 student t-test를 이용하였고, 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 인 경우로 판정하였다. 각 군간의 비교에서 임신 주수와 분만 방식 등의 변수영향요인을 배제하기 위해서 회귀분석을 시행하였다.

결과

1. 제대 연령에 따른 코티솔 농도 비교

제대 연령에 따라 코티솔 농도를 비교한 결과, 제대 연령 38주 이상인 군은 평균 $17.66 \pm 9.62 \mu\text{g/dL}$ 로 34주 이하인 군의 평균 코티솔 농도($5.41 \pm 2.46 \mu\text{g/dL}$), 35-37주 군의 평균 코티솔 농도($9.69 \pm 5.15 \mu\text{g/dL}$)보다 현저히 높았다($P < 0.001$, Fig. 1, Table 2).

Table 1. Gestational Age Distribution of Study Population

GA(weeks)	No(%)
<30	4(6.9)
30-34	10(17.2)
35-37	24(41.4)
>38	20(34.5)
Total	58(100.0)

2. 분만 방식에 따른 코티솔 농도 비교

분만 방식에 따라 코티솔 농도를 비교하였을 때, 질식 분만을 한 경우가 평균 $13.83 \pm 9.15 \mu\text{g/dL}$ 로 제왕절개를 한 군의 평균치인 $7.44 \pm 3.92 \mu\text{g/dL}$ 보다 유의하게 높았다($P < 0.001$, Table 3).

3. 자궁 수축 유무에 따른 코티솔 농도의 비교

자궁 수축 유무에 따라 코티솔 농도를 비교한 결과, 자궁 수축을 동반한 경우가 $12.68 \pm 8.67 \mu\text{g/dL}$ 로 자궁 수축 없이 제왕절개를 시행한 경우($6.53 \pm 2.56 \mu\text{g/dL}$)보다 높게 나타났다($P < 0.05$).

4. 분만 진통 지속 시간에 따른 코티솔 농도 비교

분만 진통 지속시간을 1시간 이하, 2-4시간, 5시간 이상으로 나누어 비교하였을 때, 5시간 이상 진통이 지속되었던 군에서 평균 $14.22 \pm 10.15 \mu\text{g/dL}$ 로 1시간 이하 군($7.36 \pm 3.91 \mu\text{g/dL}$)

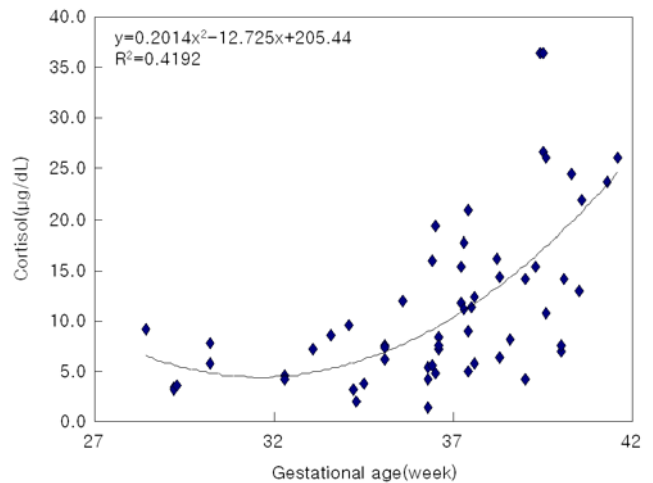


Fig. 1. Correlations of gestational age and cord cortisol level.

Table 2. Cord Cortisol Level According to Gestational Age

GA(wk)	Cortisol level($\mu\text{g/dL}$)
<34 weeks(N=14)	5.41 ± 2.46
34-37 weeks(N=24)	$9.69 \pm 5.15^*$
>38 weeks(N=20)	$17.66 \pm 9.62^*$

* $P < 0.001$ compared to GA <34 weeks

Table 3. Cord Cortisol Level According to Mode of Delivery

	Cortisol level($\mu\text{g/dL}$)
Vaginal delivery(N=36)	13.83 ± 9.15
Cesarean section(N=22)	7.44 ± 3.92

$P < 0.001$

Table 4. Cord Cortisol Level According to Contraction Duration

Contraction duration	Cortisol level($\mu\text{g}/\text{dL}$)
<1 hour(N=16)	7.36 \pm 3.91*
2-4 hours(N=19)	11.39 \pm 6.97
5-12 hours(N=23)	14.22 \pm 10.15*

*P<0.05

보다 유의하게 높은 농도를 나타내었다(P<0.05, Table 4). 반면에 옥시토신 사용 유무나 조기 양막파수의 여부는 제대혈 코티솔 농도에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

5. 신생아 체중의 적정성에 따른 코티솔 농도 비교

분만시 신생아 체중에 따른 코티솔 농도의 비교 분석에서 부당 경량아의 코티솔 농도는 10.27 \pm 5.62 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 적정 체중아 11.25 \pm 8.37 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 부당 과중아 18.75 \pm 10.39 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 각 구간 통계적 의의는 없었다.

6. Apgar 점수에 따른 코티솔 농도의 비교

신생아의 1분, 5분 Apgar 점수를 7점을 기준으로 나누어 코티솔 농도를 비교한 결과, 1분 Apgar 점수가 7점 이상인 경우 평균 13.63 \pm 8.84 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 으로 6점 이하인 경우(8.46 \pm 6.23 $\mu\text{g}/\text{dL}$)보다 유의하게 높았으나(P<0.05), 5분 Apgar 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다. 신생아의 성별에 따른 코티솔 농도의 비교에서도 남아와 여아간에 별다른 차이를 보이지 않았다. 각 변수들간의 영향을 배제하기 위하여 회귀분석을 시행한 결과 임신 주 수, 분만방식, 분만 진통 지속시간만이 독립적으로 제대혈 코티솔 농도에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

고 찰

부신 피질 자극호르몬은 임신 8주경의 태아의 뇌하수체에서 발견되며 부신 피질의 태아대 부분의 성장에 관여된다¹²⁾. 코티솔은 주산기 동안 각종 장기조직을 성숙시키는데 중요한 역할을 하며¹³⁾, 임신 후반기에 태아의 폐에서 코티솔의 불활성화를 감소시켜 태아 세포 내에 높은 코티솔 농도를 유지함으로써 태아의 혈액내 코티솔이 증가되어 태아의 폐성숙을 촉진시키는 역할을 하는 것으로 생각되고 있다¹⁴⁾. 본 연구결과에서도 임신 주수가 증가함에 따라 제대혈 코티솔 농도가 증가하였고, 특히 제대 연령 37주 이후 코티솔 농도가 현저히 상승됨을 관찰하였다. 이러한 결과는 코티솔이 태아의 폐 성숙에 영향을 미칠 뿐 아니라, 분만 이전에 코티솔 농도가 증가함으로써 분만 시작에 관여하리라 것을 유추할 수 있다.

모체에서 생산된 코티솔의 대부분은 태반에서 불활성화 상태로 대사되며, Campbell과 Murphy¹⁵⁾의 연구에 의하면 자연 분만의 경우 제대 동맥의 코티솔 농도가 제대 정맥의 코티솔 농도

보다 유의하게 높아 제대 혈청내 코티솔은 대부분 태아로부터 생산된 것으로 생각된다. 분만 및 진통과 관련된 태아 코티솔 농도의 변화에 대한 연구들에서 Posaci 등⁹⁾은 질식 분만 군과 선택 제왕절개 분만 군 사이에서 코티솔과 DHEAS치의 차이를 볼 수 없다고 하였으나, 김 등¹¹⁾과 Ramin 등¹⁶⁾은 질식 분만 군에서 제왕절개 분만 군에서보다 코티솔 농도가 유의하게 높다고 보고하였고, Procianoy 등¹⁷⁾도 질식 분만 군에서 코티솔과 DHEAS치가 증가된다고 보고하였다. 저자들의 연구에서도 질식 분만 군에서 제대혈 코티솔 농도가 제왕절개 군에서보다 유의하게 높게 나타났다. 또한 실제적으로 자궁 수축을 동반했던 군에서 자궁 수축 없이 분만한 군보다 코티솔 농도가 유의하게 높은 결과를 보였다. 이는 분만방식에 의해 태아가 받는 임상적 스트레스의 정도가 태아의 스트레스 호르몬에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

분만 지속 시간과 코티솔 농도와의 관계에 대한 연구에서 분만 지속 시간이 길수록 코티솔 농도가 통계적으로 유의하게 높았으며, 초산부의 경우 다산부에 비하여 분만 지속 시간이 더 길었고 제대혈 코티솔 농도가 더 높다는 보고가 있었다¹⁸⁾. 저자들의 연구에서는 분만 지속 시간이 길수록 제대혈 코티솔 농도가 유의하게 높았으며, 초산부인 경우 다산부와 비교시 코티솔 농도가 더 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

신생아 가사의 경우 태아 심박출량의 재분포가 이루어져 중요 장기에 충분한 혈액을 공급하지만, 저산소증과 허혈 상태가 심한 경우 부신으로의 혈류량 감소에 의해 호르몬 분비의 장애가 초래될 수 있다는 연구들도 있다^{19, 20)}. 출생시 가사 상태의 신생아 제대혈 연구에서 카테콜라민²¹⁾과 글루카곤²²⁾이 증가되며, 인슐린 농도가 낮은 상태로 호르몬 분비 장애가 관찰되었고²³⁾, 뇌하수체-부신 축이 완전한 경우 dehydroepiandrosterone sulfate (DS)와 코티솔도 스트레스 상황에서 분비가 증가된다는 연구들이 있다^{24, 25)}. Procianoy 등¹⁷⁾은 1분과 5분 Apgar 점수가 8점, 9점 이상이었던 신생아들을 대조군으로 비교하여, 가사가 있었던 경우 태아 부신의 최외피층인 성인 피질 부위는 혈류 공급을 받아 코티솔 농도가 상승되었으나, 안쪽인 태아 피질로의 혈류 공급 장애에 의해 DS 농도는 감소되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 1분과 5분 Apgar 점수가 7점 미만으로 주산기 가사를 의심하였던 신생아들에서 성인 피질 부위에서 분비되는 코티솔 농도가 Apgar 점수 7점 이상이었던 신생아들에 비해 유의한 차이로 낮았기에 심한 가사 상태에서는 스트레스 호르몬인 코티솔 분비도 장애를 받는다고 생각된다.

Osburn 등²⁶⁾은 양을 이용한 연구에서 자궁내 감염이 있는 경우 코티솔 농도가 높았다고 보고하고 있으나, Sybulski 등²⁴⁾은 양막 조기 파수시 코티솔 농도의 차이는 없다고 발표하였다. 저자들의 연구에서도 양막 조기 파수가 있었던 군과 없었던 군 사이 코티솔 농도의 차이는 없었다.

체중에 따라 코티솔 농도를 비교했을 때 자궁내 성장 지연아, 적정 체중아와 과체중아 사이에 코티솔 농도의 유의한 차이는

관찰되지 않았다. Economides 등²⁷⁾은 자궁내 성장 지연아에서 코티솔 농도가 의의 있게 높았다고 보고하며, 코티솔 농도가 태아의 저혈당과 역관계에 있기 때문이라고 설명하였다. 본 연구에서 대상이 된 자궁내 성장 지연아들의 경우 저혈당이 관찰되지 않았는데, 적정 체중아와의 코티솔 농도 차이가 없었던 것은 이러한 저혈당 소견이 없었던 것과 연관지을 수 있을 것으로 사료된다.

이상을 종합해보면 태아의 코티솔 농도에 임신주수, 분만방식, 자궁수축 유무, 분만진통 지속시간, 1분 Apgar 점수 등이 영향을 미치지만, 각 변수들간의 영향요인을 배제한다면 임신 주수, 분만방식, 분만진통 지속시간만이 독립적으로 제대혈 코티솔 농도에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

결론적으로 모체나 태아의 만성적 스트레스뿐만 아니라 분만시의 급성 스트레스에 의해서도 태아 부신에서의 코티솔 합성이 영향을 받으며, 향후 분만 스트레스에 의한 태아의 코티솔 농도 상승이 주산기 신생아의 예후에 미치는 영향에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 태아시기의 장기간 스트레스는 부신의 호르몬 합성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 분만 동안의 급성 스트레스와 제대혈 코티솔간의 상관관계를 보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 총 58명의 신생아를 대상으로 분만 즉시 제대혈을 10 mL 채취하였고, 4°C에서 2,000 rpm으로 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리한 후, 즉시 -70°C에 냉동 보관하였다. 코티솔의 측정에는 Coat-A-Count Cortisol Kit를 사용하여 RIA방법으로 측정하였다. 분만 스트레스와의 관계를 알아보기 위하여 제대 연령(34주 이하, 35-37주, 38주 이상), 분만방식(제왕절개 분만 vs 질식분만), Apgar 점수, 자궁수축 유무 등에 따른 코티솔 농도를 비교하였다.

결과 : 제대혈 코티솔 농도는 제대 연령에 따라 증가하는 양상을 보였고($P < 0.001$), 제왕절개 분만 군보다 질식 분만 군에서 코티솔 농도가 통계적으로 유의하게 높았다($P < 0.001$). 자궁수축을 동반하는 경우가 동반하지 않았던 경우보다 코티솔 농도가 높았으며($P < 0.05$), 분만 진통시간이 길수록 코티솔 농도가 유의하게 높았다($P < 0.05$). 코티솔 농도는 1분 Apgar 점수가 낮았을 때 유의하게 낮은 농도를 보였다($P < 0.05$).

결론 : 제대혈 코티솔은 분만스트레스와 밀접한 관련성이 있으며, 신생아의 출생 후 예후와도 관련이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Warren WB, Goland RS. Effect of parturition on corticotropin releasing hormone and products of the pituitary and adrenal in term fetuses at delivery. J Perinat Med 1995;23:453-8.

2) Murphy BE. Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without the respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1974;119:1112-20.

3) Bech K. Morphology of the fetal adrenal cortex and maternal urinary oestriol excretion in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1971;50:215-21.

4) Reynolds JW, Mirkin BL. Urinary steroid levels in newborn infants with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab 1973;36:576-81.

5) Barnhart BJ, Carlson CV, Reynolds JW. Adrenal cortical function in the postmature fetus and newborn infant. Pediatr Res 1980;14:1367-9.

6) Parker CR Jr, Hankins GD, Carr BR, Leveno KJ, Gant NF, MacDonald PC. The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism. Am J Obstet Gynecol 1984;150:263-9.

7) Parker CR Jr, Hankins GD, Carr BR, Gant NF, MacDonald PC, Porter JC. Prolactin levels in umbilical cord serum and its relation to fetal adrenal activity in newborns of women with pregnancy-induced hypertension. Pediatr Res 1986;20:876-8.

8) Parker CR, Favor JK, Cardeu LG, BS, Brown CH. Effects of intrapartum stress on fetal adrenal function. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1407-11.

9) Posaci C, Guney M, Erata YE, Damir N, Onvural A. Stress hormones and acid-base status in human fetuses at term delivery: the effect of delivery method. J Pak Med Assoc 1996;46:123-26.

10) 오수영, 윤보현. 출산과 태아 혈액 cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate(DHEA-S) 농도 변화와의 관련성. 대한산부회지 2001;44:1685-90.

11) 김대환, 방준배, 김진홍, 김삼식, 이택후, 전상식 등. 태아 스트레스 호르몬들과 산, 염기 상태에 대한 분만 방법의 영향. 대한산부회지 1998;41:1150-54.

12) Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5th ed. Baltimore:Williams and Wilkins, 1994:251.

13) Liggins GC. Adrenocortical-related maturational events in the fetus. Am J Obstet Gynecol 1976;126:931-41.

14) Abramovitz M, Branchaud CL, Murphy BE. Cortisol-cortisone interconversion in human fetal lung: Contrasting results using explant and monolayer cultures suggest that 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase comprises two enzymes. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:563-8.

15) Campbell AL, Murphy BE. The maternal-fetal cortisol gradient during pregnancy and at delivery. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:435-40.

16) Ramin SM, Porter JC, Gilstrap LC 3rd, Rosenfeld CR. Stress hormones and acid-base status of human fetuses at delivery. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:182-6.

17) Procianny RS, Giacomini CB, Oliveira MLB. Fetal and neonatal adrenal function in birth asphyxia. Acta Paediatr Scand 1988;77:671-4.

18) Martinsen K, Peltola J, Tervila L, Virtanen A. Umbilical cord cortisol and arterial pH levels in spontaneous and induced labors. Obstet Gynecol 1982;59:171-5.

19) Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, De Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and

- asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:956-69.
- 20) Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:817-24.
- 21) Lagercrantz H, Bistoletti P. Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr Res* 1977;11:889-93.
- 22) Johnston DI, Bloom SR. Plasma glucagon levels in the term human infant and effect of hypoxia. *Arch Dis Child* 1973;48:451-4.
- 23) Kaneoka T. Changes in feto-maternal plasma concentrations of catecholamine, cortisol, aldosterone and insulin following the stress of labor: their relations to cardiocographic and umbilical cord blood biochemical parameters. *Acta Obstet Gynecol Jap* 1973;31:343-52.
- 24) Sybulski S. Umbilical cord plasma cortisol levels in association with pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1977;50:308-12.
- 25) Turniseed MR, Bentley K, Reynolds JW. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in premature infants and infants with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:1219-25.
- 26) Osburn BI, Drost M, Stabenfeldt GH. Response of fetal adrenal cortex to congenital infections. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:622-7.
- 27) Economides DL, Nicolaidis KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther* 1988;3:158-64.
-