

Short- and Long-Term Neonatal outcomes according to cerclage in nulliparous singleton women

초산부 단태 임신 여성에서 자궁경부봉합술에 따른 단기 및 장기 신생아 결과: 15 년간의 국가 코호트 연구

원저

Ji-Hee Sung, Danbee Kang, Sir-yeon Hong, Hyejeong Park, You-Ri Lee, Sooji Ham, Juhee Cho, Suk-Joo Choi, Cheong-Rae Roh, Soo-Young Oh

삼성서울병원 산부인과, 성균관대학교 의과대학, 서울, 대한민국 외

초록

배경: 본 연구는 자궁경부봉합술을 받은 초산부 단태 임신 여성과 받지 않은 여성의 단기 및 장기 신생아 결과를 평가했다.

방법: 본 전국 후향적 코호트 연구는 2006 년 1 월부터 2019 년 12 월 사이에 생존 출산한 한국 국민건강보험공단 데이터베이스의 모든 단태 초산부를 포함했다. 여성들은 자궁경부봉합술 시행 시 재태 연령에 따라 16 주 미만, 16-24 주, 24 주 초과로 세 그룹으로 분류되었다. 자궁경부봉합술 그룹과 자궁경부봉합술을 받지 않은 그룹 간의 조산율, 신생아중환자실 입원, 복합 신생아 이환율의 단기 결과와 사망률 및 발달 문제를 포함한 장기 결과를 비교했다.

결과: 총 2,896,271 명의 여성과 신생아가 본 연구에 포함되었으며, 중앙 추적 관찰 기간은 10.4 년이었다. 자궁경부봉합술 그룹은 대조군에 비해 조산율이 높았다(대조군: 2.9%, 16 주 미만 자궁경부봉합술: 9.8%, 16-24 주: 18.2%, 24 주 초과: 36.4%). 자궁경부봉합술 그룹은 또한 1 개월 및 1 년 이내 신생아중환자실 입원율과 복합 신생아 이환율이 대조군에 비해 높았다. 자궁경부봉합술 그룹은 대조군에 비해 전체 원인 사망 위험이 유의하게 높았다(16 주 미만 자궁경부봉합술: 보정 위험비[HR], 1.49; 95% 신뢰구간[CI], 0.88-2.52; 16-24 주: HR, 2.07; 95% CI, 1.29-3.33; 24 주 초과: HR, 15.85; 95% CI, 11.06-22.71). 자폐증, 주의력결핍 과잉행동장애, 뇌성마비, 발달지연을 포함한 발달 문제의 비율은 자궁경부봉합술 그룹에서 대조군보다 유의하게 높았다. 24 주 이후 자궁경부봉합술 시행은 신생아 출생 체중을 포함한 교란 변수를 보정한 후 자폐증(보정 HR, 2.31; 95% CI, 1.37-3.91), 주의력결핍 과잉행동장애(HR, 1.70; 95% CI, 1.17-2.45), 뇌성마비(HR, 19.32; 95% CI, 14.63-25.53), 인지 발달지연(HR, 1.81; 95% CI, 1.25-2.62)의 높은 위험과 관련이 있었다.

결론: 유산이나 사산 병력이 없는 초산부에서 자궁경부봉합술 시행은 자손의 부정적인 단기 및 장기 발달 문제와 관련될 수 있다. 본 연구는 자궁경부봉합술 시행을 고려할 때 근거 기반 가이드라인을 준수하는 것의 중요성을 강조한다.

키워드: 자궁경부봉합술; 단기 신생아 결과; 장기 신생아 결과; 초산부; 단태 임신

서론

자궁경부기능부전은 임신 중기 소실의 8%를 차지하며, 자궁경부봉합술은 주산기 생존 가능 시기의 태아를 살리기 위해 자궁경부기능부전에서 전 세계적으로 시행되는 흔한 산과적 시술이다. 현행 가이드라인은 자궁경부봉합술의 적응증을 병력, 초음파, 또는 신체검사 기반으로 분류한다. 그러나 대부분의 국가 가이드라인은 자궁경부봉합술의 임상 실재를 뒷받침하는 무작위 대조 임상시험(RCT)이 거의 없음을 인정한다. 또한, 메타분석에는 선택 편향에 취약한 많은 후향적

연구가 포함되는 경우가 많다.

병력 기반 자궁경부봉합술과 관련하여, 두 건의 RCT에서는 조산 병력이 있는 여성에서 결과의 유의한 개선을 발견하지 못했으나, 한 연구에서는 자궁경부봉합술 그룹에서 비자궁경부봉합술 그룹에 비해 재태 33 주 전 분만이 더 적었다(13%; 83/647 대 17%; 110/645, $P=0.03$). 신체검사 기반 자궁경부봉합술의 경우, 소규모 연구 집단(자궁경부봉합술 그룹 13 명, 침상안정 그룹 10 명)을 포함한 단 하나의 RCT 만 발표되었으며, 응급 자궁경부봉합술 시행으로 임신이 4 주 연장되었다고 보고했다. 이 주제에 대한 메타분석에는 다양한 선택 기준을 가진 여러 후향적 연구가 포함되어 결론이 불분명했다. 초음파 기반 자궁경부봉합술, 특히 단태 임신, 짧은 자궁경부 길이, 자연 임신 중기 소실 또는 조산 병력이 있는 여성에서, 네 건의 RCT 가 수행되었으며 모두 재태 35 주 전 출산의 유의한 감소를 보고했다.

미국산부인과학회(ACOG), 영국 왕립산부인과학회, 캐나다 산부인과학회, 국제산부인과연맹을 포함한 국제 가이드라인은 조기 분만이나 자연 소실의 병력이 없는 단태 임신 여성에게 자궁경부봉합술을 권장하지 않는다. 이러한 가이드라인에도 불구하고, 임상의들은 때때로 산모의 우려에 영향을 받아 그러한 병력이 없는 초산부에게 자궁경부봉합술을 시행한다. 자궁경부봉합술을 포함한 조산 예방의 임상 관리에 많은 변이가 보고되었다. 자궁경부봉합술로 인한 합병증은 제대로 문서화되지 않았으며 종종 기저 질환에 내재된 위험과 구별하기 어렵다. 자궁경부봉합술의 단기 및 장기 결과는 전 세계적으로 종합적으로 평가된 적이 없다. Core Outcomes in Women's Health 이니셔티브가 제안한 바와 같이, 모든 예방 조치의 주요 목표는 산모와 아이 모두의 장기 건강과 삶의 질이어야 하므로, 자궁경부봉합술의 장기 결과 평가가 필수적이다.

우리는 국제 가이드라인을 준수하여 태아막이 노출되거나 돌출된 경우를 제외하고는 단태 임신 초산부에서 자궁경부봉합술이 필요한 경우가 흔하지 않다고 가정했다. 본 연구에서는 임신 중기 임신 소실(유산 또는 사산) 또는 이전 조산 병력이 있는 여성을 제외했는데, 이는 자궁경부기능부전 진단에 흔히 기여하는 요인이다. 한국 국민건강보험공단(K-NHIS)의 15 년 데이터를 사용하여, 단태 임신 초산부에서 자궁경부봉합술 후 단기 및 장기 신생아 결과를 비교했다. 또한 자궁경부봉합술 시행 시점의 재태 연령에 따라 자궁경부봉합술 그룹을 16 주 미만, 16-24 주, 24 주 초과로 세 하위 그룹으로 나누었다. 16 주의 재태 연령 기준점은 단태 임신에서 이 시점 이전에는 태아막 노출로 복잡해지는 경우가 드물기 때문에 선택되었다. 24 주의 재태 연령 기준점은 24 주 이후 자궁경부봉합술 시행이 의인성 막 파열 및 그에 따른 조산의 잠재적 위험 때문에 대부분의 국가 가이드라인에서 권장되지 않기 때문에 선택되었다.

방법

데이터 출처 및 연구 코호트

우리는 K-NHIS 데이터베이스를 사용하여 전국 후향적 코호트 연구를 수행했다. 이 데이터베이스는 2005 년부터 2019 년까지 대한민국 인구의 99%, 즉 약 5 천만 명의 데이터를 포함한다. K-NHIS 데이터베이스는 전체 한국 인구를 대표하며, 모든 보험 적용 입원 및 외래 방문, 시술, 처방의 국가 기록으로 구성된다.

우리 코호트는 2005 년 1 월 1 일부터 2019 년 12 월 31 일 사이의 모든 생존 출산 임신을 포함했다. 이러한 임신은 분만 시술 코드를 사용하여 식별되었다(보충 표 1). 산모와 연결된 모든 생존 출산 신생아를 포함했다. 초산부($N=3,685,949$)를 포함하고 유산(ICD-10 코드: O03, O04 또는 N96) 또는 사산(ICD-10 코드: O36.4 또는 P95) 병력이 있는 여성($n=745,209$)을 제외했다. 해당 임신에서 쌍태아($n=66,894$) 및 경복부 자궁경부봉합술을 받은 여성(시술 코드 R4283)($n=623$)도 제외했다.

자궁경부붕합술 후 7 일 이상 입원한 여성(n=8,392)은 조기 진통이나 조기 양막 파열과 같은 조기 분만의 불가피한 위험 요인을 가질 가능성이 높기 때문에 제외했다. 산모 또는 신생아의 성별과 연령이 누락된 환자는 제외했다(n=67). 최종 코호트 크기는 2,896,217 명이었다.

측정

K-NHIS 데이터는 개인 수준의 인구통계학적 정보와 함께 입원, 외래, 응급실 방문의 진단, 약물 처방 및 의료 시술에 대한 포괄적인 기록을 포함한다. 이러한 서비스에 대한 청구는 ICD-10 에 따라 코딩된다.

자궁경부붕합술을 받은 여성은 시술 코드 R4281, R4282 또는 R4284 로 정의했다.

재태 연령은 행정 데이터베이스에서 재태 연령을 추정하도록 설계된 알고리즘을 사용하여 계산했다. 자궁경부붕합술을 받은 여성은 자궁경부붕합술 시행 시점의 재태 연령에 따라 다음 세 그룹 중 하나에 할당되었다: 16 주 미만, 16-24 주, 24 주 초과.

일차 단기 결과는 다음 중 하나 이상으로 정의된 복합 이환율이었다: 일과성 빈호흡, 호흡곤란증후군, 괴사성 장염, 뇌실내출혈, 기관지폐이형성증, 패혈증.

장기 결과의 경우, 신생아는 출생부터 사건 발생, 사망 또는 연구 기간 종료(2020 년 12 월) 중 가장 먼저 발생한 시점까지 추적 관찰되었다. 일차 장기 결과는 다음의 사전 정의된 신경학적 및 신경발달학적 진단 중 하나 이상을 포함했다: 자폐 스펙트럼 장애, 주의력결핍 과잉행동증후군, 뇌성마비, 발달지연(운동 또는 인지 지연 포함), 간질성 및 열성 경련, 틱 및 상동행동. 이러한 임상 결과는 ICD-10 에 따라 코딩된 진단 기록을 통해 식별되었다(보충 표 1). K-NHIS 가 이러한 청구를 정기적으로 감사하기 때문에, 데이터는 신뢰할 수 있는 것으로 간주되며 수많은 동료 검토 출판물에 사용되었다. 전자 의무기록과 데이터베이스를 비교한 검증 연구에서, 진단 기록의 전체 양성 예측도는 82%였다.

다양한 공변량이 잠재적 교란 변수 또는 그 대리 변수로 고려되었다. 여기에는 산모 연령, 출생 전 1 년 이내 울혈성 심부전, 당뇨병, 신장 질환, 암의 병력과 같은 산모 동반 질환이 포함되었으며 Charlson 지수를 사용하여 요약되었다. 임신 중 고혈압 질환(ICD-10 코드 O14, O11, O15, O13, O16, I10, O10), 임신성 당뇨병(ICD-10 코드 O244, O249), 현성 당뇨병(ICD-10 코드 O240, O241, O242, O243, E10, E11, E12, E13, E14)의 추가 요인도 포함되었다. 출생 체중은 신생아 건강 검진에서 얻었다.

통계 분석

단기 결과에 대해, 95% 신뢰구간을 가진 오즈비(OR)를 로지스틱 회귀를 사용하여 계산했다. 장기 결과에 대해, 인-시간(person-time)은 출생일부터 사건 발생일, 사망일 또는 마지막 추적 관찰일 중 가장 먼저 발생한 시점까지 측정되었다. 95% CI 를 가진 위험비(HR)는 Cox 비례 위험 회귀 모델을 사용하여 추정되었으며 대조군과 비교되었다. 비례 위험 가정은 log(-log) 생존 함수 및 Schoenfeld 잔차의 도표를 사용하여 평가되었다. 교란 요인을 통제하기 위해, 산모 연령, Charlson 지수 점수, 임신 중 고혈압 질환, 임신성 당뇨병, 현성 당뇨병, 제왕절개 분만, 신생아 성별을 보정했다.

선택 편향을 최소화하기 위해, 제한된 대조군을 사용한 민감도 분석을 수행했다. 구체적으로, 대조군을 자궁경부 길이가

짧지만 조기 분만 병력이 없는 초산부 단태 임신 여성으로 정의했으며, 이러한 여성은 자궁경부봉합술 시행 대상자가 아니다. 이러한 여성은 재태 16 주 이후 받은 프로게스테론 처방을 기반으로 식별되었다.

모든 분석은 양측 검정이었으며, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주했다. 통계 분석은 SAS 버전 9.2(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) 및 R 버전 3.3.2(Free Software Foundation, Inc., Boston, MA, USA)를 사용하여 수행되었다.

윤리 성명

연구가 익명화된 청구 데이터를 사용한다는 점을 고려하여, 기관윤리위원회는 사전 동의 요구 사항을 면제했다. 본 연구는 대한민국 삼성서울병원 기관윤리위원회의 승인을 받았다(SMC 2021-08-107).

결과

연구 집단

연구 집단의 평균 연령은 32 세였다. 전체 연구 참가자 중 7,974 명의 여성(0.3%)이 자궁경부봉합술을 받았으며, 48.2%는 16 주 전($n=3,845$), 40.9%는 16-24 주($n=3,262$), 10.9%는 재태 24 주 이후($n=867$)에 자궁경부봉합술을 받았다. 표 1 은 연구 집단의 기본 특성을 요약한다. 자궁경부봉합술 그룹의 여성은 대조군에 비해 연령이 더 높고 동반 질환이 더 많을 가능성이 있었다. 또한, 자궁경부봉합술 그룹은 제왕절개 분만을 받을 가능성이 더 높았으며, 신생아는 대조군에 비해 출생 체중이 더 낮은 경향이 있었다. 민감도 분석에서는 대조군과 자궁경부봉합술 그룹 간 산모 연령, Charlson 지수 또는 신생아 출생 체중에 유의한 차이가 없었다. 그러나 임신 중 고혈압 질환, 임신성 당뇨병, 제왕절개 분만율은 대조군에 비해 자궁경부봉합술 그룹에서 더 높았다(보충 표 2).

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Characteristics	Control ($n = 2,888,243$)	Cerclage at < 16 wk ($n = 3,845$)	Cerclage at 16 and 24 wk ($n = 3,262$)	Cerclage at > 24 wk ($n = 867$)	P value ^a
Maternal					
Maternal age, yr	31.7 ± 4.3	33.9 ± 4.0	33.9 ± 4.4	33.3 ± 4.6	< 0.001
Charlson index	0.4 ± 0.8	0.7 ± 1.0	0.7 ± 1.0	0.7 ± 0.1	< 0.001
History of congestive heart failure	4,265 (0.1)	9 (0.2)	9 (0.3)	2 (0.2)	0.113
History of diabetes mellitus	67,584 (2.3)	202 (5.3)	182 (5.6)	47 (5.4)	< 0.001
History of renal disease	3,415 (0.1)	5 (0.1)	18 (0.6)	4 (0.5)	< 0.001
History of cancer	27,614 (1.0)	189 (4.9)	127 (3.9)	20 (2.3)	< 0.001
History of hypertension	25,501 (0.9)	58 (1.5)	62 (1.9)	26 (3.0)	< 0.001
Hypertensive disorder during pregnancy	711,644 (24.6)	1,267 (33.0)	1,160 (35.6)	329 (37.9)	< 0.001
Diabetes					
Gestational diabetes	647,857 (22.4)	1,149 (29.9)	1,010 (31.0)	284 (32.8)	< 0.001
Overt diabetes	26,536 (0.9)	74 (1.9)	81 (2.5)	23 (2.7)	< 0.001
Caesarean delivery	1,139,401 (39.4)	1,866 (48.5)	1,820 (55.8)	452 (52.1)	< 0.001
Neonatal					
Sex, male	1,496,060 (51.8)	1,797 (46.7)	1,480 (45.4)	362 (41.8)	< 0.001
Birth weight, kg ($n = 2,557,294$)	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.5	2.8 ± 0.6	2.5 ± 0.9	< 0.001

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%).

^aLinear-by-linear association test was used.

단기 결과

연구 집단 중 85,152 명(2.9%)이 조기 분만을 경험했다. 조기 분만을 한 여성의 비율은 자궁경부보합술을 받은 여성에서 더 높았다(대조군: 2.9%, 16 주 미만 자궁경부보합술: 9.8%; 16-24 주: 18.2%; 24 주 초과: 36.4%)(그림 1). 대부분의 부정적 신생아 결과의 비율은 자궁경부보합술 시행 시점의 재태 연령이 진행될수록 점진적으로 증가했다. 예를 들어, 1 년 이내에 호흡곤란증후군이 발생한 신생아의 비율은 0.8%에서 16.3% 범위였다(대조군: 0.8%; 16 주 미만 자궁경부보합술: 1.3%; 16-24 주: 4.9%, 24 주 초과: 16.3%)(그림 1).

Neonatal Outcomes of Cerclage in Nulliparous Women

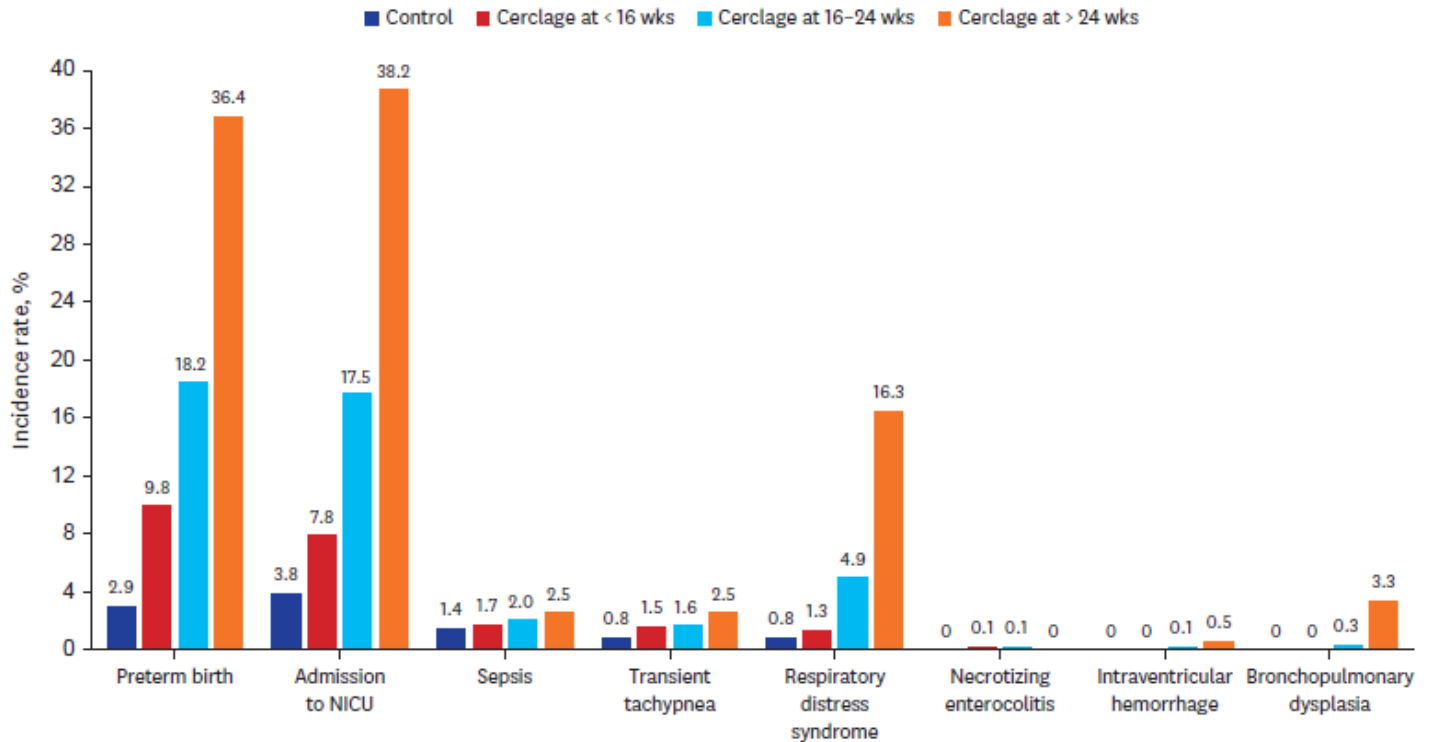


Fig. 1. The prevalence of adverse short-term outcomes in infants within 1 year after birth according to the cerclage placement. NICU – neonatal intensive care unit.

표 2 는 자궁경부보합술을 받은 여성과 받지 않은 여성의 단기 신생아 결과에 대한 OR 을 제시한다. 대조군과 비교하여, 조산에 대한 보정 OR 은 16 주 전 자궁경부보합술의 경우 3.16(95% CI, 2.83-3.54), 16-24 주 자궁경부보합술의 경우 6.12(95% CI, 5.57-6.72), 재태 24 주 이후 자궁경부보합술의 경우 17.92(95% CI, 15.52-20.69)였다.

Table 2. Adjusted OR for short-term outcomes of infants born to women with and without cerclage

Short-term outcome	Control	Cerclage at < 16 wk	Cerclage at 16–24 wk	Cerclage at > 24 wk
Preterm birth	Reference	3.16 (2.83–3.54)	6.12 (5.57–6.72)	17.92 (15.52–20.69)
Outcome within 1 mon				
Neonate intensive care unit	Reference	1.81 (1.61–2.05)	4.27 (3.89–4.69)	13.11 (11.36–15.31)
Composite outcome	Reference	1.59 (1.34–1.88)	2.27 (1.97–2.62)	4.10 (3.29–5.10)
Sepsis	Reference	1.55 (1.04–2.02)	1.52 (1.16–2.05)	0.70 (0.32–1.57)
Transient tachypnea	Reference	1.34 (1.02–1.77)	1.49 (1.14–1.97)	2.23 (1.43–3.47)
Respiratory distress syndrome	Reference	1.26 (0.91–1.73)	3.66 (3.00–4.48)	8.89 (6.78–11.65)
Necrotizing enterocolitis	Reference	3.45 (0.86–13.86)	5.66 (1.81–17.68)	-
Intraventricular haemorrhage	Reference	-	3.18 (0.45–22.75)	11.62 (1.62–83.28)
Bronchopulmonary dysplasia	Reference	-	7.89 (1.93–32.13)	87.71 (34.90–220.45)
Outcomes during 1 yr				
Neonate intensive care unit	Reference	1.79 (1.59–2.02)	4.30 (3.91–4.72)	14.02 (12.16–16.16)
Composite outcome	Reference	1.35 (1.18–1.55)	2.37 (2.11–2.66)	6.24 (5.30–7.34)
Sepsis	Reference	1.33 (1.10–1.59)	1.46 (1.21–1.77)	1.29 (0.87–1.91)
Transient tachypnea	Reference	1.41 (1.08–1.84)	1.48 (1.13–1.94)	2.39 (1.56–3.66)
Respiratory distress syndrome	Reference	1.33 (1.01–1.75)	4.61 (3.91–5.43)	19.93 (16.51–24.05)
Necrotizing enterocolitis	Reference	3.60 (1.16–11.21)	5.12 (1.91–13.71)	-
Intraventricular haemorrhage	Reference	0.96 (0.14–6.82)	3.06 (0.98–9.52)	16.09 (5.98–43.29)
Bronchopulmonary dysplasia	Reference	-	4.25 (2.33–7.74)	52.93 (35.82–78.21)

Data were presented as adjusted OR and 95% confidence interval. Boldwords are presented as an indication of statistical significance.

Adjusted for maternal age, Charlson index, hypertensive disorder during pregnancy, gestational diabetes, overt diabetes, Cesarean delivery, and neonatal sex.
OR – odds ratio.

또한, 1 개월 이내 및 1 년 이내 이환율은 모두 대조군에 비해 자궁경부봉합술 그룹에서 더 높았다. 예를 들어, 1 개월 이내 복합 결과의 위험에 대한 보정 OR 은 16 주 전 자궁경부봉합술의 경우 1.59(95% CI, 1.34–1.88), 16–24 주 자궁경부봉합술의 경우 2.27(95% CI, 1.97–2.62), 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술의 경우 4.10(95% CI, 3.29–5.10)이었다(표 2). 1 년 이내 복합 결과의 비율도 자궁경부봉합술 그룹에서 더 높았다: 16 주 미만 자궁경부봉합술의 경우 OR 은 1.35(95% CI, 1.18–1.55), 16–24 주의 경우 2.37(95% CI, 2.11–2.66), 재태 24 주 이후의 경우 대조군에 비해 6.24(95% CI, 5.30–7.34)였다(표 2). 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술을 경험한 그룹의 신생아는 대조군에 비해 1 년 이내에 호흡곤란증후군(OR, 19.93; 95% CI, 16.51–24.05) 및 기관지폐이형성증(OR, 52.93; 95% CI, 35.82–78.21)을 경험할 가능성이 더 높았다(표 2). 민감도 분석에서 24 주 이후 자궁경부봉합술 그룹의 구성원은 대조군에 비해 1 개월 및 1 년 이내 복합 결과를 경험할 가능성이 4 배 더 높았다(보충 표 3).

장기 결과

추적 관찰 기간(중앙값, 10.4 년; 사분위수 범위, 6.5–13.7 년) 동안 7,044 명의 신생아가 사망했다. 자궁경부봉합술 그룹은 대조군에 비해 전체 원인 사망의 위험이 유의하게 높았다(대조군: 0.24, 16 주 미만 자궁경부봉합술: 0.37, 16–24 주: 0.58, 24 주 초과: 1,000 인-년당 5.17)(그림 2). 대조군과 비교하여, 자궁경부봉합술 그룹의 전체 원인 사망에 대한 보정 HR 은 16 주 전 자궁경부봉합술의 경우 1.49(95% CI, 0.88–2.52), 16–24 주의 경우 2.07(95% CI, 1.29–3.33), 재태 24 주 이후의 경우 15.85(95% CI, 11.06–22.71)였다(표 3). 민감도 분석에서 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술은 대조군에 비해 더 높은 사망 위험(HR, 9.60; 95% CI, 4.36–21.14)을 나타냈다(보충 표 4).

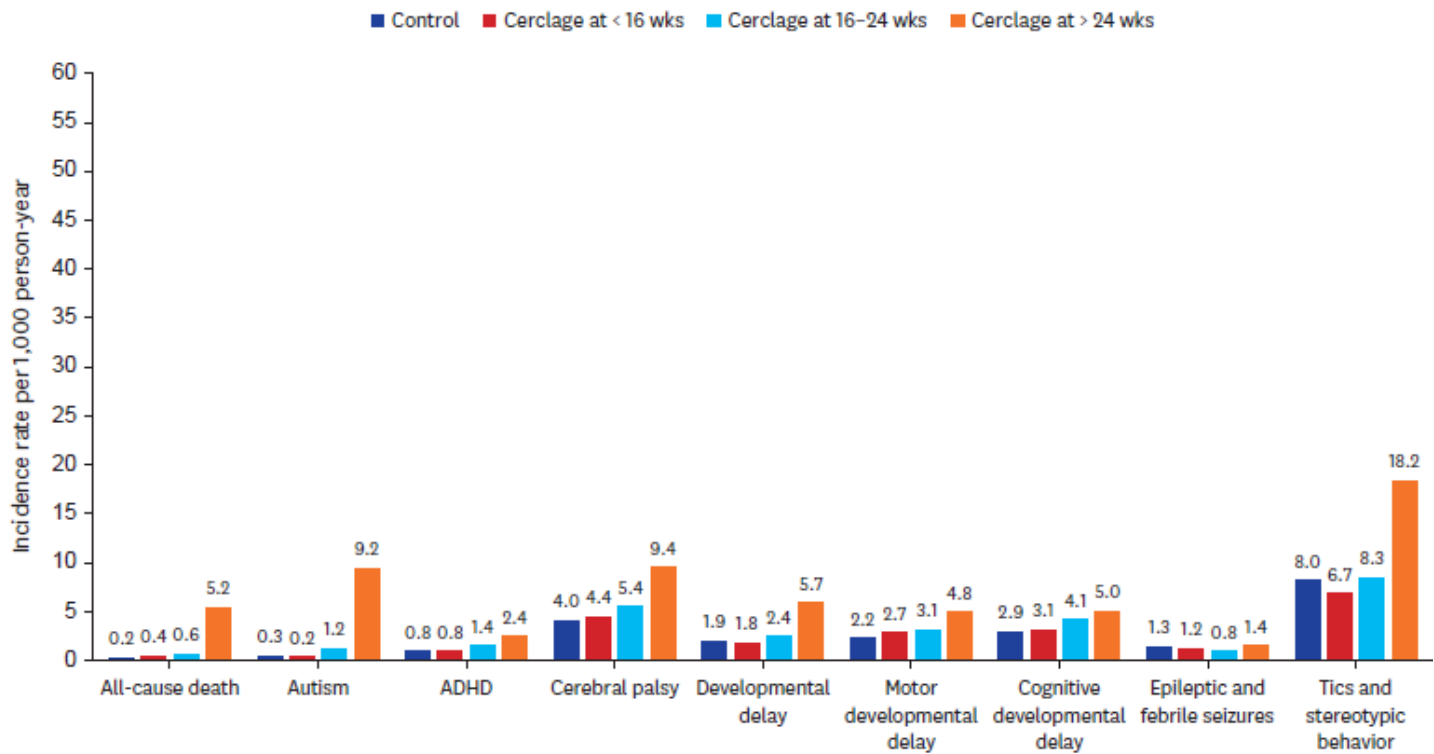


Fig. 2. The prevalence of adverse long-term outcomes of infants according to the cerclage placement. ADHD – attention-deficit/hyperactivity disorder.

Neonatal Outcomes of Cerclage in Nulliparous Women

Table 3. Adjusted HR for long-term outcomes of infants in women with and without cerclage

Long-term outcome	Control	Cerclage at < 16 wk	Cerclage at 16-24 wk	Cerclage at > 24 wk
All-cause death	Reference	1.49 (0.88-2.52)	2.07 (1.29-3.33)	15.85 (11.06-22.71)
Development problem				
Autism	Reference	0.93 (0.65-1.33)	1.49 (1.09-2.03)	2.31 (1.37-3.91)
ADHD	Reference	1.05 (0.87-1.26)	1.36 (1.13-1.63)	1.70 (1.17-2.45)
Cerebral palsy	Reference	0.62 (0.31-1.25)	2.99 (2.13-4.19)	19.32 (14.63-25.53)
Developmental delay	Reference	1.06 (0.91-1.25)	1.23 (1.05-1.45)	1.92 (1.47-2.52)
Motor developmental delay	Reference	0.91 (0.71-1.16)	1.18 (0.93-1.29)	2.55 (1.82-3.56)
Cognitive developmental delay	Reference	1.19 (0.98-1.45)	1.29 (1.05-1.59)	1.81 (1.25-2.62)
Epileptic and febrile seizures	Reference	0.85 (0.75-0.97)	1.00 (0.88-1.13)	1.70 (1.39-2.08)
Tics and stereotypic behaviour	Reference	0.88 (0.66-1.19)	0.59 (0.39-0.88)	1.02 (0.51-2.05)

Data are presented as adjusted HR and 95% confidence interval. Bold words are presented as an indication of statistical significance.

Adjusted for maternal age, Caesarean delivery, hypertensive disorder during pregnancy, gestational diabetes, overt diabetes, Charlson's index, neonatal sex, and birth weight.

HR – hazard ratio, ADHD – attention-deficit/hyperactivity disorder.

발달 문제와 관련하여, 자폐증(16-24 주: HR, 1.49; 95% CI, 1.09-2.03; 24 주 초과: HR, 2.31; 95% CI, 1.37-3.91), 주의력결핍 과잉행동장애(16-24 주: HR, 1.36; 95% CI, 1.13-1.63; 24 주 초과: HR, 1.70; 95% CI, 1.17-2.45), 뇌성마비(16-24 주: HR, 2.99; 95% CI, 2.13-4.19; 24 주 초과: HR, 19.32; 95% CI, 14.63-25.53), 발달지연(16-24 주: HR, 1.23; 95% CI, 1.05-1.45; 24 주 초과: HR, 1.92; 95% CI, 1.47-2.52)의 발생률은 대조군에 비해 자궁경부보합술 그룹에서 통계적으로 유의하게 높았다(표 3). 민감도 분석에서 24 주 이후 자궁경부보합술 그룹의 구성원은 대조군에 비해 뇌성마비(HR, 4.48; 95% CI, 2.64-7.59), 발달지연(HR, 2.00; 95% CI, 1.38-2.91), 간질성 및 열성 경련(HR, 1.54; 95% CI, 1.18-2.03)을 경험할 가능성이 더 높았다(보충 표 4).

본 연구에서 가장 큰 하위 그룹은 재태 16 주 전에 자궁경부봉합술을 받은 여성으로 구성되었다(48.2%). 쌍태아 임신, 경북부 자궁경부봉합술을 받은 여성 또는 자궁경부봉합술 후 7 일 이상 입원한 여성을 제외하기 전, 연구 기간(2005-2019) 동안 유산이나 사산 병력이 없는 초산부에서 시행된 자궁경부봉합술 수는 총 12,928 건이었다(16 주 미만 자궁경부봉합술 $n=4,697$, 16-24 주 자궁경부봉합술 $n=5,218$, 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술 3,013 건). 위에서 언급한 여성들을 제외한 후($n=75,049$), 연구 집단 중 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술을 받은 환자의 비율은 현저히 감소했다(23.81%에서 10.87%로). 이러한 상대적 감소는 16 주 전 사례의 비율 증가에 기여했다(36.33%에서 48.22%로).

병력 기반 또는 초음파 기반 자궁경부봉합술의 잠재적 대상자가 아닌 초산부만 선택했기 때문에, 정의상 이러한 여성에서 자궁경부봉합술 시행의 유일하게 그럴듯한 이유는 신체검사 기반 자궁경부봉합술일 것이다. 그러나 단태 임신에서 태아막 노출이 일반적으로 16 주 이후에 발생한다는 점을 고려하면, 이러한 여성은 대부분의 국가 가이드라인에 따라 자궁경부봉합술의 이상적인 대상자일 가능성이 낮다. 특히 임신 중기 임신 소실(유산 또는 사산) 또는 조기 분만의 병력이 없기 때문이다. 실제로 메타분석은 조기 분만 병력이 없는 여성에서 2.5cm 미만의 짧은 자궁경부 길이에 대한 자궁경부봉합술 시행이 재태 35 주 전 조기 분만율이나 신생아 결과를 개선하지 못한다는 것을 이미 입증했다. 우리의 데이터는 이 점을 강화하며, 16 주 전 자궁경부봉합술 시행이 출생 체중을 보정한 후에도 3 배 높은 조산율 및 1.5 배 높은 신생아 사망률과 관련이 있음을 나타낸다. 이러한 발견은 자궁경부봉합술 시행을 고려할 때 근거 기반의 신중한 결정의 중요성을 강조한다.

우리의 발견에 따르면, 16-24 주에 자궁경부봉합술을 받은 초산부는 대조군에 비해 약 6 배 높은 조기 분만율을 경험했다. 또한, 신생아 사망률은 출생 체중을 보정한 후에도 2 배 높았다. 재태 16 주 전에 자궁경부봉합술을 받은 여성 그룹과 마찬가지로, 우리는 이 그룹의 자궁경부봉합술이 신체검사를 기반으로 시행되었다고 가정했다. 따라서 자궁경부봉합술을 받지 않은 그룹에 비해 더 높은 부정적 결과율이 예상되었으며, 이는 자궁경부봉합술 시행 여부와 관계없이 이러한 여성에서 후속 조기 분만의 위험이 더 크다는 것을 반영할 가능성이 있다. 또한, 이러한 발견은 단태 임신에서 자궁경부봉합술의 수술 주변 합병증이 초음파 또는 병력 기반 사례에 비해 신체검사를 기반으로 시행될 때 가장 높다는 최근 메타분석과 일치한다.

현행 가이드라인에 따르면, 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술 시행은 권장되지 않는다. 예를 들어, ACOG 가이드라인은 자궁경부봉합술이 태아 생존 가능성이 확립되기 전인 임신 중기로 제한되어야 한다고 언급한다. 우리 연구에서 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술을 받은 그룹은 18 배 높은 조기 분만율과 16 배 높은 신생아 사망률을 포함하여 가장 나쁜 단기 및 장기 결과를 나타냈다. 또한, 우리는 신생아 출생 체중 및 기타 교란 요인을 보정한 후에도 이러한 신생아에서 자폐증 및 뇌성마비와 같은 장기 발달 문제의 유의한 증가를 관찰했다. 이러한 결과에 대한 한 가지 그럴듯한 설명은 이러한 초산부에서 자궁경부봉합술이 태아막이 노출된 상태에서 시행되었다는 것이다. 자궁경부기능부전과 관련된 높은 미생물 침습 또는 양막강 염증 비율(50-80%)을 고려할 때, 이 그룹의 여성은 상당한 정도의 양막강내 감염 또는 염증을 가졌을 가능성이 있다. 이는 이전에 문서화된 바와 같이 신생아의 단기 및 장기 결과에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 이러한 발견은 대부분의 전문 가이드라인에서 권장하는 바와 같이 (유산 또는 조기 분만 병력이 없는) 초산부 단태 임신 여성에서 재태 24 주 이후 자궁경부봉합술을 권장하지 않는다. 이러한 맥락에서, 신체검사 기반 자궁경부봉합술을 받기 전에 여성이 관련된 산모 및 주산기 이환율의 가능성에 대해 상담받아야 한다는 ACOG 권고는 적절하다.

우리 결과가 16 주 전에 자궁경부봉합술을 시행하는 것이 16 주 이후에 시행하는 것보다 낫다고 제안하는 것으로 오해될 수 있는 우려가 있다. 16 주 전후의 자궁경부봉합술 시행을 비교하는 것은 조기 시행이 더 나은 결과로 이어진다는 것을 나타내지 않는다. 실제로 자궁경부봉합술을 받지 않은 여성과 비교할 때, 결과는 일반적으로 자궁경부봉합술 시행 시점의 재태 연령과 관계없이 모든 자궁경부봉합술 그룹에서 더 나뉘었다. 이는 자궁경부봉합술의 혜택을 받을 가능성이 낮은 여성에서 자궁경부봉합술을 시행하는 것이 더 나쁜 결과와 관련이 있으며, 특히 24 주 이후에 시행될 때 그러하다는 것을 시사한다.

자궁경부봉합술로 인한 합병증은 잘 문서화되지 않았으며 기저 질환에 내재된 위험과 구별하기 어려운 경우가 많다. 가능한 합병증에는 조기 진통, 조기 조기 양막 파열(PPROM), 태아막 감염이 포함된다. 방광 손상, 자궁경부 외상, 막 파열, 출혈과 같은 수술 중 합병증은 거의 보고되지 않는다(< 1%). 체계적 검토 및 메타분석은 신체검사 기반 자궁경부봉합술을 받는 환자 중 수술 중 막 파열 및 자궁경부 열상의 비율이 각각 4.1% 및 7.9%였다고 나타낸다. 병력 기반 자궁경부봉합술은 신체검사 기반 자궁경부봉합술에 비해 합병증 비율이 낮을 가능성이 있지만, 호주의 최근 인구 기반 코호트 연구는 병력 기반 자궁경부봉합술도 이전 임신 중기 분만 1 회가 있는 여성에서 자궁경부봉합술을 받지 않은 여성에 비해 조산, PPROM, 사산, 신생아 사망을 포함한 더 나쁜 임신 결과 및 중증 이환율과 관련될 수 있음을 보여주었다. 국가 데이터베이스를 기반으로, 저자들은 병력 기반 자궁경부봉합술의 잠재적 후유증에 대해 주의할 것을 제안했다. ACOG 는 또한 불필요한 병력 기반 자궁경부봉합술 시술이 환자의 절반 이상에서 연속 경질 초음파 검사를 통해 피할 수 있다고 언급했다.

최근 우리는 전문 가이드라인을 준수하지 않고 시행된 자궁경부봉합술과 관련된 조기 발병 신생아 패혈증 및 중증 태반 염증의 비율이 더 높음을 관찰했다. 산과적 개입 또는 치료의 장기 결과는 상대적으로 과소 보고되며 때때로 불량한 후속 예후와 관련이 있다. 예를 들어, 조기 진통에 대한 에리스로마이신 또는 코아목시클라브로 구성된 항생제 치료는 예상외로 자손의 뇌성마비 위험 증가와 관련이 있어 현대 실제에서 사용되지 않는다. 또 다른 예에서, 절박 조기 진통에 대한 베타 작용제의 자궁내 노출이 자손의 자폐증과 같은 행동 장애의 높은 위험과 관련이 있는 것으로 밝혀진 후, 영국 국립보건임상연구원(NICE) 가이드라인에서 제거되었다. 한편, 자궁경부봉합술과 프로게스테론 요법은 짧은 자궁경부 길이를 가진 여성에서 가장 자주 도입되는 두 가지 산과적 개입이다. 프로게스테론 치료와 관련하여, 여러 연구가 장기 효과를 검토했으며, 산전 프로게스테론 치료와 관련하여 신생아 후 결과에 이익도 해도 없다. 우리가 아는 한, 임신 중 산모가 자궁경부봉합술을 받은 신생아의 장기 결과를 평가한 연구는 없다. 우리의 민감도 분석에서, 산모가 24 주 이후 자궁경부봉합술을 받은 자손에서 신생아 출생 체중을 보정한 후에도 프로게스테론으로 치료받은 산모에 비해 더 높은 사망률 및 발달 문제 비율이 나타났다. 종합적으로, 우리 데이터는 이 두 옵션이 임상적으로 동등할 때 프로게스테론이 선호되는 1 차 치료임을 간접적으로 시사한다. 우리는 또한 이전 조산이 없는 단태 임신에서 자궁경부 길이가 2.0cm 이상인 경우 질 프로게스테론 권고를 강력히 지지한다.

본 연구의 주요 한계는 우리가 사용한 국가 데이터베이스에 자궁경부봉합술 시행 시점의 자궁경부 길이에 대한 정보가 포함되어 있지 않다는 것이며, 이는 다른 인구 기반 연구와 유사하게 조산 또는 유산 병력이 없는 여성에서도 임상 의사 결정에 영향을 미칠 수 있는 요인이다. 둘째, 이전 유산 또는 분만이 있는 여성을 제외했지만, 우리의 연구 집단에는 자궁경부 수술 병력이나 내재적 자궁 기형과 같은 비산과적 위험 요인이 있는 환자가 포함되었을 수 있다. 그러나 이러한 그룹에서도 자궁경부기능부전의 전체 빈도는 비교적 낮으며, 대부분의 국가 가이드라인에서 이러한 여성에게 일상적인 자궁경부봉합술을 권장하지 않는다. 따라서 이러한 비산과적 위험 요인은 연구의 주요 발견에 영향을 미칠 가능성이 낮다.

본 연구의 주요 강점은 15 년 기간에 걸쳐 2,896,217 명의 여성을 포함하는 대규모 국가 인구 기반 코호트에 있다. 우리가 아는 한, 이는 산모가 자궁경부붕합술을 받은 아동의 장기 누적 결과를 평가한 최초의 연구이다.

유산이나 사산 병력이 없는 초산부 단태 임신 여성에서 자궁경부붕합술 시행은 조산율, 영아 사망률이 높고 뇌성마비를 포함한 장기 발달 문제가 악화되는 것과 관련이 있었다. 우리는 자궁경부붕합술을 시행하기로 한 결정이 근거와 신중함에 기반해야 함을 강력히 권고한다.

재정 지원: 본 연구는 보건복지부가 지원하는 환자중심 임상연구 조정센터(PACEN)의 연구비(HC21C0123) 및 삼성서울병원 연구비(SMO1230361)의 지원을 받았다.

이해상충: 저자들은 공개할 잠재적 이해상충이 없다.

저자 기여: 연구 개념: Oh SY. 데이터 수집: Kang D, Hong SY, Cho J. 공식 분석: Park H. 연구비 수주: Oh SY, Sung JH. 조사: Oh SY, Sung JH. 방법론: Oh SY, Sung JH. 검증: Oh SY, Choi SJ, Roh CR. 원고 작성 - 초안: Oh SY, Sung JH, Kang D. 원고 작성 - 검토 및 편집: Oh SY, Lee YR, Ham S, Cho J, Choi SJ, Roh CR.