

ABM Clinical Protocol(모유수유 아카데미 임상 프로토콜)

#9: Use of Galactogogues in Initiating or Augmenting the Rate of Maternal Milk Secretion

(#9: 모유 분비 시작과 증가를 위한 최유제 사용)

(개정 1판 2011년 1월)

모유수유 아카데미 프로토콜 위원회

모유수유 아카데미의 중심 목표는 모유수유 성공에 영향을 미칠 수 있는 흔한 의학적 문제에 대처하는 임상 프로토콜을 개발하는 것이다. 이들 프로토콜은 모유수유모와 아기들의 관리를 위한 지침 역할을 할 뿐이며 배타적인 치료나 표준 의학 관리 방법을 의미하는 것은 아니다. 치료에 있어서는 개별 환자의 필요에 따라 변용함이 적절할 것이다. 이 지침들의 목적은 모든 사항을 포함하려는 것이 아니라 모유수유에 대한 의사 교육을 위한 기본 틀을 마련하려는 것이다.

배경

최유제(galactogogues 또는 lactogogues)는 수유모의 젖 생성을 유도, 유지, 증가시키는데 도움이 되는 것으로 알려진 약물이나 기타 물질들이다. 젖양이 적다는 느낌이나 실제적인 젖양 부족이 모유수유를 중단하는 가장 흔한 이유이기 때문에¹⁻⁸ 엄마들과 의료전문가들이 이 문제의 해결책을 약에서 얻으려고 애써 왔다. 근거 중심 연구들과 일부 최유제들의 보다 심각한 잠재적 부작용에 관한 최신 정보들을 평가한 결과 최근 이러한 약물들과 허브에 관한 모유수유아카데미의 권장안에 변화를 가져오게 되었다. 2004년, 이 프로토콜의 이전 판에서는 처방약 최유제가 효과가 있다는 기존의 근거를 이용하여 그것들을 언제 어떻게 사용할지를 기술하였었다.⁹ 최근 자료들은 수유모 젖 분비를 유도하고 증가시키기 위해 이러한 약물들을 권할 때, 특히 젖양 부족의 특별한 위험 요인이 없는 여성일 경우, 좀더 주의를 기울여야 함을 시사하고 있다.

인간 젖 생산은 복잡한 생리 현상으로 신체 및 정서상 요소들과 여러 호르몬의 상호작용이 관련되어 있으며 그 중 가장 중요한 것이 프로락틴이라고 알려져 있다. 프로락틴이 젖 분비에 필수적이지만 혈중 프로락틴 농도(기저치나 젖빨기 후 증가율)가 수유모 젖 생성량과 직접적인 관련이 있다는 증거는 없다.¹⁰⁻¹²

젖 분비는 분만, 태반배출, 그리고 매우 높은 프로락틴 농도 하에서 프로게스테론 농도가 감소됨으로써 시작된다. 다른 보조 호르몬들(에스트로겐, 프로게스테론, 옥시토신, 성장호르몬, 당질부신피질호르몬과 인슐린)의 전신적 호르몬 조절 역시 중요하다.¹³ 이러한 호르몬 변화가 유세포라 불리는 유선 분비상피세포의 분비 활성화(모유생성 2기)을 일으킨다. 프로락틴 분비에는 도파민이 억제제 역할을 하는 음성되먹임 기전이 작동한다. 따라서 도파민 농도가 감소하면 뇌하수체 전엽에서 프로락틴 분비가 증가된다. 최유 약제의 배경 이론은 도파민 길항제가 프로락틴 분비를 증가시켜¹⁴ 결과적으로 전반적인 모유생성율을 증가시킨다는 것이다. 그러나, 이미 언급하였듯이, 혈중 프로락틴과 젖양 증가 사이에는 하등의 관련이 없다.¹⁰⁻¹²

분비 활성화 이후 젖 생성율은 유선 내 국소적 자가분비에 의해 조절된다. 수유 중인 유방을 완전히 “비우는” 것은 불가능하므로 “배출, 빼냄” 등의 용어가 보다 더 적합하다. 유방을 규칙적으로 그리고 충분히 비우지 않으면 모유 생산이 줄어든다. 반면, 더 자주 그리고 완전히 유방에서 배출시키면 즉각적인 효과(수유 시마다)와 서서히 나타나는 효과(수일 동안)로 인해 전형적으로 모유 분비가 증가한다.¹² 모유수유의 이 단계에서는 젖 생성 속도가 국소적으로 조정되지만 젖 빨기로 인한 프로락틴 상승은 모유수유 기간 동안 내내 지속된다.

최유제 사용의 잠재적 적응증

최유제는 흔히 엄마나 아기의 질병, 입원, 혹은 직장이나 학업 등으로 정기적으로 떨어져 있는 탓으로 불안정해진 모유 생산량을 증가시키기 위해 이용되어 왔다. 매우 흔히 이용되는 일례는 이들 산모에서 초기 분비 활성을 촉진시키거나 줄어드는 모유 분비를 증가시키는 것이 목적인 신생아집중치료실의 경우이다.

직접수유를 하지 않고 손이나 유축기로 젖을 짜는 엄마들은 수유 후 젖 생산량이 줄어드는 것을 자주 경험한다. 또한 최유제는 입양아 모유수유(현재 아기를 임신하지 않았던 여성의 젖 분비 유도)나 재수유(젖을 끊었다가 다시 모유 분비 재확립)에도 사용되어 왔다.

기타 비약물적 방법으로 젖양을 늘릴 수 없었을 때 많은 모유수유의학전문가들과 수유상담가들이 최후의 수단으로 이러한 약물과 허브들을 추천해 왔다. 그러나 어떤 의료인들은 전반적인 모유 생성율을 증가시키는 일차적 방법들(예를 들어, 잦은 수유와 규칙적인 젖 비우기)을 강조하거나 관련이 있을 수 있는 기타 의학적 요인들을 평가하지 않고 부적절하게 최유제를 추천하기도 한다.

약물적 최유제

현재 이용할 수 있는 최유 약제들은 모두 도파민 길항제이며 이러한 작용기전을 통해 프로락틴 농도를 증가시키게 된다.¹² 몇몇 오래된 연구에 따르면 메토클로프라미드(metoclopramide)나 돔페리돈(domperidone)을 복용한 수유모는 프로락틴 기저 농도가 증가되었다.¹⁵⁻²⁰ 그러나 이들 각각의 약제에 대한 무작위 위약대조 맹검 연구는 소수이며 그 연구 규모도 작다.

돔페리돈(Domperidone)

돔페리돈에 관해서는 잘 디자인된 무작위 위약대조 맹검 연구 2례가 있다. 이들 중 하나는 2010년에 발표되었으며(n=46), 돔페리돈이 재태기간 31주 미만 미숙아를 낳은 산모들의 유축양을 의미 있게 증가시키는 것을 보여주나 연구가 14일 제 종결되었기 때문에 보다 장기간 효과는 평가할 수 없다.¹¹ 매우 작은 규모의 한 연구는(n=6) 각각의 여성들이 "반응자(responder)" 혹은 "비반응자(non responder)"일 수 있으며 경산부보다 초산부에서 돔페리돈에 의해 프로락틴 농도가 더 많이 증가함을 시사한다.²¹

메토클로프라미드(Metoclopramide)

메토클로프라미드에 대해서는 무작위 위약대조 맹검 연구가 단지 4개 발표되었는데, 이들은 연구 설계, 작은 표본 크기와/혹은 환자 선택에서 각각 어느 정도 문제가 있었다.²²⁻²⁵ 2008년 재수유 엄마 20명을 대상으로 한 메토클로프라미드와 위약의 무작위 통제 연구에서 메토클로프라미드는 아기의 체중 증가와 통계적으로 의미 있는 효과를 보이지 못하였다. 10명의 여성은 메토클로프라미드를, 10명에게는 위약을 투여하였으며 모두 최적의 모유수유 방법에 관한 표준화된 상담 과정을 제공받았다.²⁴ 이 결과는 과거 50명을 대상으로 하였던 한 연구와 동일하였다.²⁵ 보다 양질의 이 4개 연구²²⁻²⁵ 모두 메토클로프라미드와 위약 사이에서 젖양과/혹은 수유 기간의 차이를 확인하지 못했다. 두 연구에서는 최적의 모유수유에 대한 교육이나 상담이 아기의 체중 증가(와 상응하는 보충수유 이용 감소)에 통계적으로 의미 있는 긍정적인 연관성이 있음이 확인되었다.^{24,25} 나머지 두 연구에서는 최적의 모유수유 관행을 평가하거나 도움을 제공하지 않았다.^{22,23}

요약

이러한 최유 약제들이 광범위하게 사용되고 있음에도 불구하고, 이와 같은 관행을 재고해야 하는 중요한 이유들이 있다:

- 최유제가 기저 혈청 프로락틴을 증가시키지만 프로락틴 기저 농도와 모유생성율이나 측정된 젖양 사이에 직접적인 연관성은 없다.
- 과거 2006년까지의 연구들에서 모유 생성 증가 양상이 나타나는 경향이나, 일반적으로 다음과 같은 약점 때문에 질이 떨어진다.^{9,10}
 - 무작위, 통제, 맹검 결여
 - 작은 표본 크기
 - 높은 중도 탈락율
 - 비약물적 방법이 최적화되지 않음
- 오래된 종설들은 결과가 부정적이었던 연구들은 최소화하거나 무시한 반면 긍정적 결과를 보인 연구들을 인용하였다.^{9,26,27}
- 2007년에 발표된 중요한 한 개의 체계적 종설에서 주요 문제점 2가지가 확인되었다.
 - 최유 약제 사용에 대한 근거가 불충분하다: 다양한 최유제에 대한 7개 연구만이 종설을 위한 근거에 입각한 범주에 부합하였다.
 - 약물의 중대한 잠재적 이상 반응은 근거 부족에 대비하여 주의 깊게 평가해야 한다(각각의 약물에 대한 잠재적 위험과 이득은 부록을 참조할 것).

- 최유제로 사용되는 처방약들은 대부분의 국가에서 “승인 없이” 사용되고 있다(규제 기관으로부터 이들 약제를 이러한 적응증으로 허가 받은 것은 아니다).

최유제로 이용되는 허브, 음식 및 음료

비서구 문화권에서는, 모성으로의 전환을 용이하게 하고 모유수유를 최적화하기 위한 목적으로 산욕기 여성들이 여러 가지 방식으로 도움을 받는다. 많은 문화권에서는 갓 분만한 엄마들을 계속해서 아주 따뜻하게 해 주고, 대략 한달 정도의 기간 동안 휴식을 고집한다. 또한 많은 경우 산모의 체력을 강화하고 젖양을 늘리는 것으로 알려진 산모를 위한 전통 음식이나 허브가 있다.²⁸ 이들 여러 허브들이 젖양을 늘리기 위해 역사적으로 오래도록 사용되어 왔다. 최유제로 언급되는 허브 중에는 호로파(fenugreek), goat's rue, 엉겅퀴(milk thistle: *Silybum marianum*), 귀리, 민들레, 수수, 해조, 아니스(anise), 바질, 은총받은 엉겅퀴(blessed thistle), 펜넬 씨, 마시멜로 등등이 있다. 어떤 문화권에서는 맥주도 이용되고 있으나, 알코올은 실제로 젖양을 줄일 수 있다. 맥주(비알코올성 맥주도)의 한 가지 보리 성분이 프로락틴 분비를 증가시키기는 하나 “체계적인 연구가 없고”, “인과관계에 대한 확실한 근거가 없다.”^{29,30} 대부분의 허브 작용기전은 알려져 있지 않다. 이들은 대개 과학적으로 평가되지 않았으나 전통적으로 사용되어 왔음은 안전성과 아마도 효과를 시사할 것이다. 허브, 생약제, 혹은 허브 최유제에 대해 구할 수 있는 연구들은 최유 약제에 대한 연구와 동일한 취약점을 보이고 있다: 소수의 연구 대상, 모유수유 조연에 관한 정보 부족, 무작위 대조 맹검 결여(증거 수준 II-1³¹, II-3³²).* 젖양 증가에 관한 호로파의 긍정적 효과에 대한 널리 알려진 인식(일화적 경험)은 위약 효과가 그 이유인 듯하다.(증거 수준 III, K.A. Marinelli [2010], N. Wight [2010], C. Smillie [2009], and N.G. Powers [2010]과의 개인적 의사소통). 이들 허브에 대한 개별적인 기본 자료는 부록에 있다.

*증거 수준은 미국 질병 예방 특별 위원회의 “근거의 질”을 기준으로 한다.
(www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK15430, 2010년 12월 20일 최종 접속)

용량 표준화 제형(연구 시스템 이외)의 결여, 오염 가능성, 알레르기 위험성, 약물 상호 작용 때문에 허브 제제 사용에 주의가 요구됨을 인식하는 것이 중요하다. 일부 허브는 경구 투여 시 환자의 와파린, 헤파린 및 기타 항응고제 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 몇몇 보고에서 호로파에 대한 모체의 중증 알레르기 반응이 확인되었다.³³

임상 권장 사항

다음 권장 사항은, 현재의 근거에 입각한 것으로, 모유 생성률이 낮아 어려움을 겪고 있는 여성들에게 적용된다(예를 들어, 모유 공급 초기나 유지 기간 동안 낮은 모유생성으로 인해 체중 증가가 정상적으로 이루어지지 않거나 보충수유를 하게 되는 아기).

개별 약물과 허브에 대한 구체적인 정보는 이러한 권장 사항의 말미에 부록으로 요약되어 있다.

1. 모유 배출의 빈도와 철저한 정도를 평가하고 증가시킨다. 모유 생성의 전반적인 효율을 증가시키기 위한 비 약물적 방법을 사용한다.
 - a. 건강한 만삭아 엄마인 경우: 모유수유 방법을 개선시킨다(증거 수준 I).
 - i. 잦은 수유를 용이하게 하고 옥시토신 분비를 촉진시키기 위해(모유사출반사) 엄마와 아기의 피부접촉을 권장한다.³⁴
 - ii. 옥시토신 분비(모유사출반사)와 모유 배출을 향상시키기 위해 엄마에게 자가 유방마사지를 하도록 권한다.
 - iii. 모유 배출 향상을 위한 옥시토신 분비(모유사출반사)를 용이하게 할 수 있도록 이완 기술을 평가하거나 가르친다.
 - iv. 엄마와 아기가 최적의 젖물림을 해 낼 수 있도록 돕는다.^{10,24,25}
 - v. 가능하면 다음 방법을 사용하여 유두통증을 해결한다.
 - (1) 최적의 젖물림
 - (2) 통증의 다른 원인 진단 및 조치
 - (3) 필요 시 모유수유전문가에게 의뢰
 - vi. 모유수유 빈도와 시간을 제한하지 않도록 강조한다(아기가 효과적으로 젖을 먹고 있음이 확인되면).^{24,25}
 - vii. 엄마에게 불필요한 보충을 줄이거나 중단하도록 조언하고³⁵ 그렇게 할 수 있는 방법을 알려 준다.
 - (1) 보충양의 점진적 감량

- (2) 필요 시 “보충기 시스템” 사용(보충 모유 수유 방법으로 유방에 붙인 튜브).
- b. 모유를 효율적으로 빨지 못하거나 직접 수유를 하지 못하는 아기 엄마인 경우(예를 들어, 조산, 입원, 근력 저하):
- 초유를 손으로 부드럽게 짜도록 가르치고 권한다: 손유축으로 짜는 양이 최대규모의 자동유축기로 짜는 것보다 더 많다;³⁶ 손유축 비디오 및 사진 시연은 다음에서 구할 수 있다.
<http://newborns.stanford.edu/Breastfeeding/HadnExpression.html>³⁷
http://www.breastfeeding.com/helpme/helpme_images_expression.html³⁸
 - 가능하면 양쪽 유방에서 동시에 짤 수 있는 최대규모의 자동유축기(“병원급”)로 유축하도록 권한다(증거 수준 II-2).³⁹
 - “손을 사용하는 유축기 유축”을 권장한다 (양측 유축과 손유축의 조합); 이 방법은 한 개의 무작위 대조 시험과⁴⁰ 한 개의 관찰 연구에서⁴¹ 양측 유축 단독보다 더 효과적이었다(증거 수준 I과 II-3).
 - 젓 흐름 속도를 증가시키면서 조직 손상 발생을 최소화하는 최대로 편안한 압력으로 전동식 유축기를 조절하도록 권한다(증거 수준 II-1).⁴²
 - 병원급 유축기를 구할 수 없거나 엄마가 손으로 짜는 방법을 선호하면 손유축을 권한다; 손유축에는 가르침과 엄마가 능숙하게 될 때까지 일정 기간 연습이 필요하다.
 - 발유축기 유축은 전기가 필요하지 않아 또 다른 대안이 될 수도 있다.⁴³
2. 엄마에게 젓양 부족의 “의학적” 원인이 있는지 평가한다: 임신, 약물, 일차적 유선 기능부전, 유방수술, 다낭성 난소증후군, 갑상선기능저하증, 잔류태반, 난포막황체낭, 분만후 출혈로 인한 프로락틴 분비능 상실, 심한 흡연이나 음주, 혹은 은 기타 연관 상태들. 치료가 가능하다면 그 상태를 적절하게 치료한다¹²(증거 수준 II-2, II-3, III).
3. 모든 최유제에 대한 현재의 연구가 상대적으로 결정적이지 못하고 이들 모든 약제들이 잠재적 부작용이 있기 때문에 ABM은 현 시점에서는 특정 약물이나 허브 최유제를 권할 수 없다.
4. 이들 제제의 잠재적 위험 대비 잠재적 효과를 따져 보고 최유제를 처방하기로 한 의료인은 다음 지침을 따라야 한다(증거 수준 III).¹⁰(특정 최유제 처방의 상세한 내용에 대해서는 부록을 참조할 것).
5. 최유제 치료의 효과, 사용 시점, 치료 기간에 대해 이용할 수 있는 자료 정보를 제공한다(증거 수준 I).¹⁰(구체적인 정보는 부록에 제시되어 있다.)
6. 여성들에게 최유제의 잠재적 이상 반응에 대해 이용할 수 있는 자료 정보를 제공한다(특정 최유제에 관한 상세한 내용에 대해서는 부록을 참조할 것):
- 선택된 약물이거나 제제에 대해 수유모가 알레르기, 금기 사항, 약물 상호작용이 있는지 가려낸다.
 - 어떤 이상 반응에 대해서든 적절한 추적 관찰과 주의를 보장하기 위해 엄마와 아기에게 지속적인 관리를 제공하거나 진행 중인 관리를 감독하거나 돌보아 준다.
 - 최유제는 가능한 최저 용량으로 최단 기간 동안 처방한다; 권장 치료용량을 초과하지 않는다.
 - 치료 종료 시 약을 점진적으로 중단할 것을 고려한다(용량을 점차 줄임); 어떤 연구는 치료 종결 시 약을 중단하고, 어떤 연구는 약을 점차 줄이는데, 두 가지 방법 모두 분명한 우위를 보이는 것은 아니다.
 - 약을 중단한 후 모유생성이 감소하고 약을 재개한 후 다시 호전된다면, 가능하다면 유효한 최소 용량까지 점진적으로 줄여 좀더 나중에 약을 끊는 방법을 시도한다.
 - 어떤 최유제를 사용하든지 사전 동의를 서면으로 받는 것을 고려한다.

결론

최유제 사용 전에 전체적인 수유 과정에 대한 모유수유 전문가의 철저한 평가가 이루어져야 한다. 적절하다면, 안심시켜 주면 된다. 엄마와 아기에게 대한 중재가 필요하다면, 개선할 수 있는 요인을 언급해야 한다: 엄마의 안락과 이완, 젓 배출의 빈도와 철저함, 그리고 잠재적인 의학적 요인들. 개선할 수 있는 요인에 대한 평가 및 상담을 약물로 대체해서는 안 된다. 수유모에서 젓양을 증가시키는 다양한 방법들에 대한 새로운 증거들이 대두되면서, 최유 약제 사용에 대한 논거가 약화되었다. 이들 일부 제제는 유용한 선별 적응증이 남아 있겠지만, 확정적으로 권장할 만큼 자료가 충분한 것은 아니다. 신생아집중치료실에서 31주 미만 미숙아 엄마들에게 돛페리돈이 유용한 것으로 확인되었던 양질의 한 가지 연구가 있다(부록 참조). 허브 최유제는 원료에 대한 규제가 없고, 효과 및 안전성에 대한 증거가 부족하기 때문에 문제가 많다. 임상의는 종합적인 위험 대비 이득 접근법과 완벽한 사전 동의뿐 아니라 약물 간(혹은 약물과 허브 간) 상호 작용에 대해 적절히 주의를 기울여 최유제를 처방해야 한다. 약제가 엄마나 아기에게 미치는 여하한 이상 반응뿐 아니라 수유

상태를 확인하기 위해서 엄마와 아기 두 사람의 면밀한 추적 진료가 필수적이다.

미래 연구를 위한 권고

이 분야의 현존하는 연구들은 확정적인 것으로 간주할 수 없으며, 많은 권장안들이 주로 전문가의 의견, 소규모 연구, 비약물적 모유수유 지원이 충분하지 못했던 연구들에 근거하고 있다. 대부분의 연구들은 일반적으로 분만 후 첫 수일 내지 수주 동안 문제가 발생하는 만삭아 엄마들보다 기계적인 유축기를 사용하는 미숙아 엄마들을 대상으로 수행되었다. 실험군과 대조군 모두 현대적인 적절한 모유수유 지원을 받은 여성 인구집단을 대상으로 하여 적절한 용량의 최유제를 투여한 디자인이 잘 되고, 적절한 검정력을 가진, 무작위 시험을 할 명백한 필요성이 있다. 이러한 연구는 만삭아와 미숙아에서 모두 이루어져야 하며 아기의 체중 증가, 인공수유(수유모 자신의 젖 이외의 보충수유) 필요성, 엄마 젖 생성량, 약물 이상 반응 등 관련되는 임상 결과들이 측정되어야 한다.

감사의 말씀

본 작업은 일부 미구 보건후생부(Department of Health and Human Services) 모자보건국(Maternal and Child Health Bureau)의 재정 지원으로 수행되었다.

모유수유 아카데미 프로토콜은 발표 후 5년 경과 시점에서 폐기된다. 5년, 혹은 근거에 중대한 변화가 있을 때는 그보다 더 일찍 근거에 입각한 개정이 이루어진다.

번역자: 박선영(Sun Young Park) 서인석(In-Suck Seo) 우철제(Chul-Jae Woo) 정유미(Yoo-Mi Chung)
역-번역자: 윤아영 (Ahyoung Yun Kim)

참고문헌

1. Li R, Fein SB, Chen J, et al. Why mothers stop breastfeeding: Mothers' self-reported reasons for stopping during the first year. *Pediatrics* 2008;122(Suppl 2):S69-S76.
2. Dennis C, Hodnett E, Gallop R, et al. The effect of peer support on breast-feeding duration among primiparous women: A randomized controlled trial. *CMAJ* 2002;166:21-28.
3. Hauck YL, Fenwick J, Dhaliwal SS, et al. A Western Australian survey of breastfeeding initiation, prevalence and early cessation patterns. *Matern Child Health J* 2010 Jan 14[Epub ahead of print].
www.springerlink.com/content/j462321682423568/ (accessed December 3, 2010).
4. Huang Y, Lee J, Huang C, et al. Factors related to maternal perception of milk supply while in the hospital. *J Nurs Res* 2009;17:179-188.
5. Lewis JA. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *Am J Matern Child Nurs* 2009;34:264.
6. McCann MF, Bender DE. Perceived insufficient milk as a barrier to optimal infant feeding: Examples from Bolivia. *J Biosoc Sci* 2006;38:341-364.
7. Otsuka K, Dennis C, Tatsuoaka H, et al. The relationship between breastfeeding self-efficacy and perceived insufficient milk among Japanese mothers. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008;37:546-555.
8. Segura-Millan S, Dewey D, Perez-Escamilla R. Factors associated with perceived insufficient milk in a low-income urban population from Mexico. *J Nutr* 1994;124:202-212.
9. Academy of Breastfeeding Medicine. Use of Galactogogues in Initiating or Augmenting Maternal Milk Supply 2004.
www.bfmed.org/Resources/Protocols.aspx (accessed December 3, 2010).
10. Anderson PO, Valdes V. A critical review of pharmaceutical galactogogues. *Breastfeed Med* 2007;2:229-242.
11. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph K, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics* 2010;125:e107-e114.
12. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, 6th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.
13. Hale T, Hartmann P, eds. *Textbook of Human Lactation*. Hale Publishing, Amarillo, TX, 2007.
14. Murray L, ed. *Physicians' Desk Reference*, 63rd ed. Thomsen Reuters, Montvale, NJ, 2009.
15. Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, et al. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001;164:17-21.
16. Ehrenkrantz RA, Ackerman BA. Metoclopramide effect on faltering milk production by mothers of premature infants. *Pediatrics* 1986;78:614-620.

17. Guzmán V, Toscano G, Canales ES, et al. Improvement of defective lactation by using oral metoclopramide. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:53–55.
18. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S, et al. Metoclopramide and breast feeding: Efficacy and anterior pituitary responses of the mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:19–22.
19. Liu JH, Lee DW, Markoff E. Differential release of prolactin variants in postpartum and early follicular phase women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:605–610.
20. Toppare MF, Laleli Y, Senses DA, et al. Metoclopramide for breast milk production. *Nutr Res* 1994;14:1019–1029.
21. Wan EWX, Davey K, Page-Sharp M, et al. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:283–289.
22. Hansen WF, McAndrew S, Harris K, et al. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:383–389.
23. Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. Controlled trial of metoclopramide in the initiation of breast feeding. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:217–219.
24. Sakha K, Behbahan AG. Training for perfect breastfeeding or metoclopramide: Which one can promote lactation in nursing mothers? *Breastfeed Med* 2008;3:120–123.
25. Seema, Patwari AK, Satyanarayana L. An effective intervention to promote exclusive breastfeeding. *J Trop Pediatr* 1997;43:213–216.
26. Gabay MP. Galactagogues: Medications that induce lactation. *J Hum Lact* 2002;18:274–279.
27. Emery MM. Galactagogues: Drugs to induce lactation. *J Hum Lact* 1996;12:55–57.
28. Kim-Godwin YS. Postpartum beliefs and practices among non-Western cultures. *Am J Matern Child Nurs* 2003;28:74–78.
29. Koletzko B, Lehner F. Beer and breastfeeding. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:23–28.
30. Mennella JA, Beauchamp GK. Beer, breast feeding, and folklore. *Dev Psychobiol* 1993;26:459–466.
31. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue. *Acta Biomed* 2008;79:205–210.
32. Swafford S, Berens P. Effect of fenugreek on breast milk volume [abstract]. *ABM News Views* 2000;6(3):21.
33. Tiran D. The use of fenugreek for breast feeding women. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9:155–156.
34. Uvnäs-Moberg K. *The Oxytocin Factor*. Perseus Books, Cambridge, MA, 2003.
35. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. *ABM Protocol #3: Hospital guidelines for the use of supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate*. Revised 2009. *Breastfeed Med* 2009;4:175–182.
36. Ohyama M, Watabe H, Hayasaka Y. Manual expression and electric breast pumping in the first 48 h after delivery. *Pediatr Int* 2010;52:39–43.
37. Morton J. Hand expression of breastmilk. newborns.stanford.edu/Breastfeeding/HandExpression.html (accessed December 3, 2010).
38. Breastfeeding.com. Expressing breastmilk. www.breastfeeding.com/helpme/helpme_images_expression.html (accessed December 3, 2010).
39. Green D, Moye L, Schreiner RL, et al. The relative efficacy of four methods of human milk expression. *Early Hum Dev* 1982;6:153–159.
40. Jones E, Dimmock P, Spencer SA. A randomised controlled trial to compare methods of milk expression after preterm delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;85:F91–F95.
41. Morton J, Hall JY, Wong RJ, et al. Combining hand techniques with electric pumping increases milk production in mothers of preterm infants. *J Perinatol* 2009;29:757–764.
42. Kent JC, Mitoulas LR, Cregan MD, et al. Importance of vacuum for breastmilk expression. *Breastfeed Med* 2008;3:11–19.
43. Becker GE, McCormick FM, Renfrew MJ. Methods of milk expression for lactating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8(4):CD006170.
44. Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf* 2010;5:257–262.
45. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, et al. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* 2008;153:663–666.
46. U.S. Food and Drug Administration. FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs [news release February 26, 2009]. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Press/Announcements/2009/ucm149533.htm (accessed December 3, 2010).
47. Gongadze N, Kezeli T, Antelava N. Prolong QT interval and “torsades de pointes” associated with different group of drugs. *Georgian Med News* 2007;153:45–49.
48. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, et al. Long QTc interval and torsades de pointes caused by fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006;40:1456–1461.
49. Domperidone and sudden death. *Prescrire Int* 2006;15:226.
50. Domperidone and sudden death. Cardiac rhythm disorders:QT interval prolongation. *Prescrire Int* 2008;17:67.

51. Collins KK, Sondheimer JM. Domperidone-induced QT prolongation: Add another drug to the list. *J Pediatr* 2008;153:596–598.
52. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Noncardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2007–2012.
53. Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, et al. *Natural Medicines Comprehensive Database*. Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 2009.
54. Low Dog T. The use of botanicals during pregnancy and lactation. *Altern Ther Health Med* 2009;15:54–58.
55. McGuffin M, Hobbs C, Upton R, et al. *American Herbal Products Association’s Botanical Safety Handbook*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.
56. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. A dose response relation between improved lactation and metoclopramide. *Lancet* 1981;1:1175–1157.
57. Milsom SR, Breier BH, Gallaher BW, et al. Growth hormone stimulates galactopoiesis in healthy lactating women. *Acta Endocrinol* 1992;127:337–343.
58. Gunn AJ, Gunn TR, Rabone DL, et al. Growth hormone increases breast milk volumes in mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1996;98:279–282.
59. Kaplan W, Sunehag AL, Dao H, et al. Short-term effects of recombinant human growth hormone and feeding on gluconeogenesis in humans. *Metabolism* 2008;57:725–732.
60. Milsom SR, Rabone DL, Gunn AJ, et al. Potential role for growth hormone in human lactation insufficiency. *Horm Res* 1998;50:147–150.
61. Aono T, Aki T, Koike K, et al. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:927–932.
62. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, et al. Sulpiride improves inadequate lactation. *BMJ* 1982;285:249–251.
63. Peters R, Schulze-Tollert J, Schuth W. Thyrotrophin-releasing hormone—a lactation-promoting agent? *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:880–885.
64. Bose CL, D’Ercole AJ, Lester AG, et al. Relactation by mothers of sick and premature infants. *Pediatrics* 1981;67:565–569.
65. Tyson JE, Perez A, Zanartu J. Human lactational response to oral thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:760–768.

Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee

Maya Bunik, M.D., MSPH, FABM

Caroline J. Chantry, M.D., FABM

Cynthia R. Howard, M.D., M.P.H., FABM

Ruth A. Lawrence, M.D., FABM

Kathleen A. Marinelli, M.D., FABM, Committee Chairperson

Larry Noble, M.D., FABM, Translations Chairperson

Nancy G. Powers, M.D., FABM

Julie Scott Taylor, M.D., M.Sc., FABM

Contributors

Nancy G. Powers, M.D.

Anne M. Montgomery, M.D.

교신 이메일: abm@bfmed.org

Breastfeeding Medicine. February 2011, 6(1): 41–49.

The date of the translation: March 2011

부록: 구체적인 최유제

표1. 선별 적응증에 효과를 보일 가능성이 있음

	돔페리돈	호로파	메토클로프라미드	실리마린 ^a
참고문헌	11,44,45,46–52	31,32,53–55	16–20,22–25,56	31,53
화학적 분류 혹은 특성	도파민 길항제	흔히 사용되는 향신료; 활성 요소는 trigonelline, 4-hydroxyisoleuine과 soton이다.	도파민 길항제	Flavolignans (활성 요소로 추정됨)

증거 수준	I(1개의 연구); 다른 연구들은 방법론이 부적합하거나 과도한 중도 탈락률을 보인다	II-3(모유수유 여성을 대상으로 한 1개의 연구-초록만 있음)	III(질이 떨어지는 연구에서 엇갈리는 결과; 전반적인 모유 분비율에 미치는 효과는 불명확)	II-1(모유수유 여성을 대상으로 한 1개의 연구)
추천되는 용량	증거 수준 I 연구에서 경구로 10mg씩 1일 3회; 이러한 맥락에서는 이보다 고용량은 연구된 바 없음	경구로 “3캡슐”(통상적으로 580-610mg이지만 논문에는 기술되어 있지 않음)을 1일 3-4회; 강화된 차 1컵을 1일 3회 (씨앗 1/4 찻숟가락을 물 240cc에 10분 간 담금)	경구로 10mg씩 1일 3-4회	diPierro 등의 연구에서 미분화된 실리마린을 경구로 1일 420mg씩; ³¹ 경험상, 강화된 차 (으깬 씨앗 1 찻숟가락을 물 240cc에 10분 간 담금)로 하루에 2-3컵 ⁵⁴
치료 기간	증거 수준 I 연구에서 분만 후 3-4주 쯤 시작하여 14일 간 투여함; 돔페리돈을 분만 후 16-117일 쯤 시작하여 2-14일간 사용함	1주	다양한 연구에서 7-14일	미분화된 실리마린으로 63일간 연구
허브 고려 사항	—	오염물 없는 표준화된 제형의 신뢰할 수 있는 공급자가 필요하다	—	오염물 없는 표준화된 제형의 신뢰할 수 있는 공급자가 필요하다
모유수유에 대한 효과	유축기에 의존하고 있는 신생아집중치료실 내 31주 미만 미숙아 엄마들에서 모유생성률 증가	불충분한 증거; 아마도 중대한 위약 효과일 듯	모유분비율 증가 가능; 반응자 대 무반응자 가능성	불확실함
이상 반응	엄마: 입마름, 두통(용량 감소로 해소됨), 복부 경련. 모유수유 연구에서는 보고된 바 없으나 QTc 간격 연장에 의한 부정맥이 우려되며 때로 치명적이다. 이는 경구나 ⁴⁴ 정맥 투여 시 특히 고용량이거나 돔페리돈 대사를 억제하는 약물과 병용 시 발생할 수 있다(바로 아래 상호작용을 참조할 것). 신생아: 모유 내 농도는 매우 낮으며 돔페리돈을 복용한 엄마의 젖을 먹은 미숙아에서 QTc 간격 연장은 없었다. ⁴⁵	일반적으로 비교적 안전. 설사(가장 흔함), 단풍나무 시럽과 유사한 특이한 체취, 국화과(Asteraceae)와 교차 알레르기 /국화과(Compositae) (돼지풀 및 연관 식물), 땅콩, 병아리콩, 대두와 푸른 완두콩 등 Fabaceae과 - 아나필락시스 가능성. 이론적으로: 천식, 출혈, 어지러움, 위장내가스팽만, 저혈당, 의식상실, 피부 발진, 천명-그러나 모유수유모에서 보고된 예는 없다.	단기간 복용 시 진정, 불안, 우울/ 불안/ 초조, 운동성 안정 불능, 긴장 이상 반응, 추체 외로 증상 등 가역적 중추신경계 영향. 드물게 지연근긴장이상(대개 비가역적)이 보고되어 미국에서는 이 약에 대해 “블랙박스 경고”를 하였다.	일반적으로 비교적 안전; 간혹 경증 위장관 이상 반응; 국화과(Asteraceae)와 교차 알레르기/ 국화과(Compositae) (돼지풀 및 연관 식물)-아나필락시스 가능성.
상호 작용	CYP3A4 효소 억제제에 의해 대사되는 일부 제제(예를 들어, 플루코나졸, 자몽 주스, 케토코나졸, 마크로라이드 항생제 등)와 병용 시 돔페리돈 혈중 농도 증가	Hawthorne, 인슐린 등 혈당 강하제, 항응고제, 아스피린, 헤파린, 와파린, 데이지(feverfew), 앵초 (primrose oil), 기타 많은 허브제.	모노아민 옥시다제 억제제, 타크롤리무스, 항히스타민제, 중추신경계 약효가 있는 모든 약제 (항우울제 포함)	CYP2C9 제제와 병용 시 주의-약물 농도 증가 가능. 에스트로겐 청소율 증가(혈중 농도 감소) 가능. 스타틴 농도 증가 가능.

참고	<p>a. 최대 권장 용량을 초과하여 권하지 않는다; 효과는 증가하지 않으며 이상 반응이 증가한다.</p> <p>b. 일반적으로 위장관 운동장애 시 사용되는 약제로 허가되며 (미국에서는 아님), 일부 지역에서는 이 적응증으로 초기 용량에 반응이 없으면 증량하는 것이 가능하다. 일부 지역에서는 프로락틴 자극이 필요하다고 판단될 때 일차선택약으로 사용된다. 그러나 모유수유 여성에서 이러한 용법의 안전성과 효과에 대한 연구는 없다.</p> <p>c. 미국에서는 모유수유 여성에게 돔페리돈 사용을 금하는 경보를 식품의약국에서 발표하였다.⁴⁶</p>	환자에게 설사가 시작되면, 용량을 감량하는 것이 대개 도움이 된다.	일부 연구에서는 치료 종료 시 서서히 감량할 것을 추천한다.	처방 불필요.
-----------	---	---------------------------------------	-----------------------------------	---------

a 실리마린 (미분화된 실리마린) 혹은 *S. marianum* (영경귀).

CNS, central nervous system; CYP, cytochrome c; FDA, Food and Drug Administration.

표2. 효과를 보일 수도 있으나 논란이 많거나 권장되지 않음

	인간 성장 호르몬	설피리드	갑상선자극호르몬분비호르몬(TRH)
참고문헌	57-60	61,62	19,61,64,65
화학적 분류 혹은 특성	단백질에 기반을 둔 폴리펩티드 호르몬: 다양한 성장, 동화, 항이화 효과를 자극한다.	대체 벤자미드 (항정신병제, 항우울제); 시냅스 전 도파민 억제 수용체 길항	뇌하수체 전엽에서 갑상선자극호르몬과 프로락틴 분비를 자극하는 트리펩티드 호르몬
증거 수준	증거 수준 I ^{57,58} , 증거 수준 II ⁵⁹	II-1 (2개의 연구만 있음)	증거 수준 I ⁶³
추천되는 용량	근육 혹은 피하 주사로 0.2IU/kg/day	경구로 50mg씩 1일 2회; ⁵⁹ 수유모와 아기의 진정 효과 때문에 이보다 고용량은 사용하지 말 것	비강 분무로 1mg씩 1일 4회
치료 기간	분만 후 8-18주부터 아무 때나 시작하여, 7일 동안	분만 후 3일째 시작하여 4일 간; ⁵⁹ 이보다 더 장기간 사용에 대한 근거 없음	10일간
모유수유에 대한 효과	수유 문제가 없고 8-18주 된 건강하게 잘 자라는 아기가 있는 선별된 정상 모유수유모 집단에서 모유 분비 증가.	선별된 집단에서 모유 분비 증가: “분만 후 첫 3일 동안 모유 총량이 50mL 미만인” 초산부들	분만 후 5일 째 젖양 부족한 초산부 여성의 선별된 집단에서 모유 분비 증가
이상 반응	현재까지는 수유모와 아기에서 관찰된 사례 없음. 잠재적으로: 관절 부종, 관절통, 수근관증후군과 당뇨병, 심장병 증가 위험	중증 기면; 표1에 기술된 메토클로프라미드의 추체 외로 효과; 체중 증가	갑상선자극호르몬 증가와 갑상선기능항진
상호 작용	피임약, 인슐린, 코티솔 및 기타 나열할 수 없이 많은 약물을 포함한 기타 호르몬제	Levodopa, 기타 중추신경계 작용 약물들	피임약, 인슐린, 코티솔 및 기타 일일이 나열할 수 없이 많은 약물을 포함한 기타 호르몬제
참고	불충분한 연구; 비실용적-주사제이며 매우 비싸다.	이상 반응에 대한 염려	불충분한 연구; 매우 비싸고; 상용화된 제품을 구할 수 없다.

TSH, thyroid-stimulating hormone.