

# 미숙아 동맥관개존증의 지연된 폐쇄가 예후에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이현주 · 심규홍 · 정경은 · 이진아 · 최창원 · 김이경 · 김한석 · 김병일 · 최종환

= Abstract =

## Delayed closure effect in preterm infants with patent ductus arteriosus

Hyun Ju Lee, M.D., Gyu Hong Sim, M.D., Kyung Eun Jung, M.D., Jin A Lee, M.D., Chang Won Choi, M.D.,  
Ee Kyung Kim, M.D., Han Suk Kim, M.D., Beyong Il Kim, M.D. and Jung-Hwan Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** This study aims to determine whether early closure (within 7 d) of significant patent ductus arteriosus (PDA) with indomethacin or ligation reduces neonatal morbidity when compared with delayed closure (after 7 d).

**Methods :** Fifty-eight extremely-low-birth-weight infants admitted to the NICU of Seoul National University Hospital from April 2005 to May 2007 with PDA were studied retrospectively.

**Results :** The mean gestational age (GA) was  $26 \pm 2$  weeks (range, 23-32 wk), and the birth weight was  $782 \pm 146$  g (range, 430-990 g). The delayed closure group was associated with early GA ( $25.7 \pm 1.7$  wk vs.  $27.1 \pm 2.0$  wk,  $P=0.013$ ), in vitro fertilization (IVF) (55% vs 24%  $P=0.017$ ), and the absence of preeclampsia (5% vs. 34%  $P=0.013$ ). There was no difference in ductal size between the early closure and delayed closure groups. The incidence of bronchopulmonary dysplasia (95% vs 65%  $P=0.012$ ) and intraventricular hemorrhage (70% vs. 39%  $P=0.027$ ) increased in the delayed closure group. Using regression analysis adjusted for gestational age, delayed closure correlated positively with the duration of ventilator support ( $P=0.008$ ), hospitalization ( $P=0.020$ ), time to full enteral feeding ( $P<0.001$ ), and total parenteral nutrition ( $P=0.010$ ).

**Conclusion :** Delayed closure of the hemodynamically significant patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight infants is significantly related to the development of various morbidities. Thus, early closure of PDA is needed within the first week of life. (*Korean J Pediatr* 2008 51:1065-1070)

**Key Words :** Patent ductus arteriosus, Prematurity, Indomethacin, Surgical procedures, Treatment

## 서 론

동맥관은 폐동맥과 대동맥을 연결하는 혈관으로 태생기에는 중심실 박출량의 대부분을 대동맥으로 보내는 역할을 하고 하행 대동맥과 비슷한 직경을 갖는 큰 혈관으로 존재하나, 출생 후에는 동맥관의 평활근이 수축하고 동시에 평활근의 허혈성 저산소증이 진행되면서 영구히 폐쇄된다. 그러나 초극소 체중아에서는 산소에 대한 반응이 적고 혈중 prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) 농도의 증가 등으로 동맥관의 수축이 불완전하게 이루어지고 동맥관의 폐쇄가 지연되거나 폐쇄된 동맥관이 재개방되는 경우가 많다. 초극소 체중아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증은 폐 유순도가

감소해 있는 상태에서 동맥관을 통한 유의한 좌-우 단락이 일어나고, 출생 후 빠른 시일 내에 증상을 일으킨다. 폐혈관의 확장이나 부종 등으로 폐의 기능을 악화시켜 폐출혈, 기관지폐 이형성증의 위험을 증가시키고, 후 동맥관 혈류의 감소로 뇌, 위장관, 신장, 간, 비장 등 주요 장기에 대한 부전을 일으킬 수 있고 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈의 위험을 증가 시킨다<sup>1,2)</sup>. 동맥관 개존증의 진단과 치료에 대한 많은 연구들이 진행되어 왔지만 동맥관 치료에 대한 적절한 시점과 방법에 대한 논란이 많고 원칙이 없는 실정이다<sup>3,4)</sup>. 본 연구는 폐쇄시간에 따른 조기 폐쇄군과 지연 폐쇄군의 특성을 비교 분석하고 동맥관 폐쇄시점에 따른 합병증을 분석해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2005년 4월부터 2007년 5월까지 서울대학병원에서 출생하여

Received : 31 March 2008, Revised : 21 August 2008

Accepted : 29 August 2008

Address for correspondence : Jung-Hwan Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine,

28 Yungun-dong, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82.2.2072-3630, Fax : +82.2.2072-0590

Email : neona@plaza.snu.ac.kr

신생아중환자실에 입원한 출생체중 1,000 g 미만인 조산아 66명을 대상으로 하였다. 이들 중 의미 있는 선천성 심기형, 다발성 기형, 염색체 이상이 있는 경우, 생후 7일 이전에 사망한 경우 그리고 혈액학적으로 의미 없는 동맥관 개존증 모두 8례가 제외되었고, 나머지 58례를 대상으로 하였다(Fig. 1).

## 2. 방법

### 1) 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증의 진단 및 치료

혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증 진단은 임상적 진단 및 심에코도 검사소견을 근거로 하였다. 임상적 진단은 Yeh 등<sup>5)</sup>이 제시한 심혈관 곤란 점수(cardiovascular distress score)가 3점 이상인 경우 심에코도 검사를 시행하여 동맥관을 통한 혈류가 있는 경우로 정의하였다. 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증으로 진단된 경우 생후 24-48시간 내에 심장초음파검사를 실시하였고 indomethacin (Indocin<sup>®</sup>, indomethacin sodium trihydrate, Merck Sharp & Dohme, PA, USA)을 0.2 mg/kg, 12시간 후 0.1 mg/kg, 다시 12시간 후 0.1 mg/kg의 용량으로 정맥 주사하였다. 추적 관찰한 심에코도 검사에서 동맥관이 폐쇄되지 않은 경우 2 또는 3 course를 투여하였으며 3 course 투여 후 폐쇄되지 않은 경우에 동맥관 결찰술을 시행하였다. 혈소판수가 50,000/mm<sup>3</sup> 미만이거나 출혈성 질환이 있는 경우 그리고 혈장 creatinine이 1.8 mg/dL 이상인 경우 또는 피사성 장염이 있는 경우를 투여 금기증으로 정했고, 투여 금기증에 해당하는 경우는 바로 동맥관 결찰술을 시행하였다.

### 2) 동맥관의 조기 폐쇄군과 지연 폐쇄군의 분류

대상 환자의 분류는 7일 이내에 동맥관이 폐쇄한 군을 조기 폐쇄군(38례)으로, 그리고 7일 이후에 폐쇄한 군을 지연 폐쇄군(20례)으로 임의로 설정하였으며 폐쇄 시간에 따른 대상군 간의 특징 및 예후를 알아보았다. 환자의 병력에서 재태 주령, 성별, 출생체

중, 분만 형태, Apgar 점수, 쌍생아, 체외 수정, 호흡곤란 증후군 및 폐표면 활성제 사용 여부 등을 분석하였다. 산모의 병력에서 임신중독증의 유무, 18시간 이상의 조기 양막 파수 여부, 임상적 및 병리학적 용모양막염의 유무, 산전 스테로이드 치료 여부를 조사하였다. 환자의 치료 경과와 관련된 항목으로는 인공 환기기 사용 기간, 입원 기간, 완전 장관수유까지 걸린 시간, 총 정맥영양기간 등을 조사하였다. 예후에 관한 항목으로 피사성 장염, 기관지 폐 이행성증, 뇌실 내 출혈, 미숙아 망막증, 청력검사 결과, 뇌실주위 백질연화증 등을 분석하였다.

### 3) 통계

자료 분석은 SPSS for Windows (version. 12.0)를 이용하였으며 각각 변수의 기술통계량은 평균, 표준편차를 사용하였다. 연속형 자료 분석은 Independent t-test를 시행하고, 이산형 변수는 Chi-square test를 이용하였다. 동맥관 폐쇄시점과 임상경과의 차이를 보기 위해 연령을 보정한 선형회귀분석을 시행하였다. P 값이 0.05보다 작은 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 대상

혈액학적으로 의미 있는 초극소 체중아의 동맥관 개존증은 7일 내 조기 폐쇄된 경우가 38례, 7일 이후에 폐쇄된 경우가 20례에 해당하였다. 대상 환자 58명의 평균 재태 주령은 26±2주(range, 23-32주), 출생체중은 782±146 g (range, 430-990 g)이었다. 동맥관 조기 폐쇄군 중 수술적 치료는 총 8례에서 시행되었으며 2례는 피사성 장염, 장출혈로 indomethacin을 사용하지 못하고 각각 생후 3, 4일째 수술적 치료만, 4례는 indomethacin 치료 후 장 출혈, 장 천공, 뇌실 출혈로 수술적 치료를 시행한 군에 해당하였고, Indomethacin을 3 course 사용 후 동맥관이 폐쇄되지 않아 생후 7일째 수술을 시행한 경우는 2례였다. 지연 폐쇄군 20례에서는 indomethacin 치료 후 동맥관이 닫혔으나 다시 개방된 경우가 17례였고 이중 11례는 평균 20.4±0.9일에 수술적 치료를 시행하였다.

### 2. 조기 폐쇄군과 지연 폐쇄군간의 주산기 요인에 따른 비교

재태 주령은 조기 폐쇄군에 비하여 지연 폐쇄군에서 유의하게 더 낮았고(25.7±1.7주 vs 27.1±2.0주, P=0.013), 체외 수정은 조기 폐쇄군에 비하여 지연 폐쇄군에서 유의하게 많았다(11례; 24% vs 9례; 55%, P=0.017). 출생체중, 분만 방법, 쌍생아 유무, 성별, Apgar 점수, 생후 48시간 내 혈압 상승제 투여 유무, 호흡 곤란 증후군 유무, 폐계면 활성제 투여 횟수에는 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 산모의 18시간 이상의 조기 양막 파수 여부, 용모양막염의 유무, 태아 곤란증, 산전 스테로이드 사용 유무는 유의한 차이가 없었으나, 산모의 고혈압 유무는 지연 폐쇄군에 비하여 조기

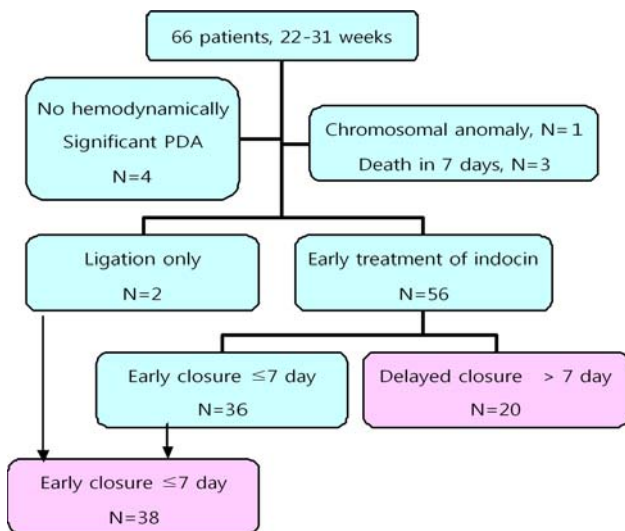


Fig. 1. Derivation of study groups.

폐쇄군에서 유의하게 많았다(13례 vs 1례,  $P=0.013$ ) (Table 2).

### 3. 두 군간의 임상적 특징

Indomethacin 투여 course는 지연 폐쇄군에 비하여 조기 폐쇄군에서 유의하게 적었다( $1.3 \pm 0.3$ 회 vs  $2.7 \pm 0.3$ 회,  $P < 0.001$ ). 그리고 조기 폐쇄군에 비하여 지연 폐쇄군에서 동맥관이 재개방된 경우가 많았고(17례; 85% vs 0례; 0%,  $P < 0.001$ ) 수술적 치료를 시행한 경우도 유의하게 많았다(13례; 65% vs 8례; 21%,  $P = 0.001$ ). 그러나 초기 시행한 심에코상의 동맥관 내경은 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $2.0 \pm 0.5$  mm vs  $1.6 \pm 0.5$  mm,  $P = 0.919$ ) (Table 3).

### 3. 두 군간의 예후 및 임상경과 비교

두 군간의 예후를 비교해 볼 때 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 뇌실주위 백질연화증은 유의한 차이가 없었으나 기관지폐 이형성증(24례; 65% vs 19례; 95%,  $P = 0.012$ ), 뇌실 내 출혈(grade  $\geq 1$ ) (15례; 39% vs 14례; 70%,  $P = 0.027$ ), 뇌실 내 출혈(grade=3) (1

례; 3% vs 4례; 20%,  $P = 0.007$ ), 비정상적인 청력검사(3례; 8% vs 6례; 32%,  $P = 0.024$ )는 지연 폐쇄군에 비하여 조기 폐쇄군에서 유의하게 더 적었다(Table 4). 동맥관 폐쇄 시점과 임상 경과와의 상관관계를 알아보기 위해 연령을 보정한 선형회귀 분석을 시행하였다. 동맥관 폐쇄 시점이 지연될수록 인공 환기기 사용 기간, 입원 기간, 완전 장관수유까지 걸린 시간, 총 정맥영양기간이 모두 증가하였다(Table 5).

## 고찰

본 연구는 초극소 체중아에서 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존증의 폐쇄시점을 조기 폐쇄군과 지연 폐쇄군으로 나누어 주산기 요인과 임상경과를 분석하고 폐쇄시점에 따른 예후를 알아 보았다. 주산기 요인으로 조기 폐쇄군에서 채태주령이 높고 체외 수정의 빈도가 낮았으며, 산모의 전자간증이 많았다. 임상경과를 보면 지연 폐쇄군에서 기관지 폐 이형성증, 뇌실내 출혈, 비정상적 청력검사 결과가 유의하게 증가하였다. 또한 폐쇄시점이 지연

**Table 1.** Perinatal Factors in Early and Delayed Closure Groups

Variable	Early closure	Delayed closure	P
No.	38	20	
Gestational age (weeks)	$27.1 \pm 2.0$	$25.7 \pm 1.7$	0.013
Birth weight (g)	$780 \pm 160$	$748 \pm 110$	NS
Cesarean delivery no. (%)	29 (76)	11 (55)	NS
Twin no. (%)	12 (32)	11 (55)	NS
IVF no. (%)	9 (24)	11 (55)	0.017
Male no. (%)	20 (53)	11 (55)	NS
Apgar score at 1 minute	$3.5 \pm 1.9$	$3.1 \pm 1.7$	NS
Apgar score at 5 minutes	$5.6 \pm 2.0$	$5.2 \pm 1.5$	NS
Inotropics 1st 48h no. (%)	8 (21)	6 (30)	NS
Hyaline membrane disease no. (%)	25 (66)	16 (80)	NS
Surfactant administered no. (%)	$1.2 \pm 0.5$	$1.3 \pm 0.6$	NS

The values are expressed as mean  $\pm$  SD or number (percent)  
Abbreviation : NS, not significant

**Table 2.** Maternal Factors in Early and Delayed Closure Groups

Maternal factors	Early Closure	Delayed Closure	P
No.	38	20	NS
Premature rupture of membranes no. (%)	8 (21)	5 (25)	NS
Chorioamnionitis no. (%)	4 (11)	4 (20)	NS
Fetal distress no. (%)	12 (32)	3 (15)	NS
Preeclampsia no. (%)	13 (34)	1 (5)	0.013
Antenatal steroids no. (%)	30 (79)	14 (70)	NS

Abbreviation : NS, not significant

**Table 3.** Comparison of Clinical Courses between Early and Delayed Closure Groups

	Early Closure (n=38)	Delayed Closure (n=20)	P
Courses of indomethacin (#)	$1.3 \pm 0.3$	$2.7 \pm 0.3$	<0.001
Size of PDA on initial echocardiogram (mm)	$2.0 \pm 0.5$	$1.6 \pm 0.5$	0.919
Ligation no. (%)	8 (21)	13 (65)	0.001
Reopen no. (%)	0 (0)	17 (85)	<0.001

The values are expressed as mean  $\pm$  SD or number (percent).  
Abbreviation : PDA, patent ductus arteriosus

**Table 4.** Outcome of Early and Delayed Closure Groups

	Early Closure (n=38)	Delayed Closure (n=20)	P
Necrotizing enterocolitis no. (%)	10 (26)	9 (45)	NS
Bronchopulmonary dysplasia no. (%)	24 (65)	19 (95)	0.012
Intra-ventricular hemorrhage no. (grade $\geq 1$ )(%)	15 (39)	14 (70)	0.027
Intra-ventricular hemorrhage no. (grade=3)(%)	1 (3)	4 (20)	0.007
Retinopathy of prematurity no. (%)	17 (46)	14 (70)	NS
Abnormal AABR no. (%)	3 (8)	6 (32)	0.024
periventricular leukomalacia no. (%)	2 (5)	3 (15)	NS

Abbreviations : AABR, abnormal auditory brainstem response; NS, not significant

**Table 5.** Linear Regression Equations and Correlation Coefficients for Clinical Course(y) and Last Closed Day(x), Age Adjusted

	Linear regression equation	Correlation coefficient	P
Duration of ventilator support (day)	$y=17.248+0.918x$	$r^2=0.362$	0.008
Duration of hospitalization (day)	$y=77.955+1.556x$	$r^2=0.257$	0.020
Time to full enteral feeding (day)	$y=9.909+1.159x$	$r^2=0.305$	<0.001
Duration of TPN (day)	$y=23.132+0.899x$	$r^2=0.224$	0.010

Abbreviation : TPN, total parenteral nutrition

될수록 인공 환기기 치료기간, 총 입원기간, 총 정맥영양기간, 완전 장관수유까지 걸린 시간이 유의하게 증가하였다. 따라서 출생 초기에 적극적인 약물 치료와 수술적 치료로 동맥관 개존증으로 인한 합병증을 막는 것이 중요하다.

동맥관 폐쇄에 영향을 주는 요인으로 낮은 재태 주령이 중요한데 본 연구에서도 낮은 재태 주령 경우에, indomethacin 치료의 실패와 동맥관의 재개방과 관련하여 지연 폐쇄된 경우가 많았다. 낮은 재태 주령에서 동맥관 폐쇄가 지연되는 이유는 동맥관이 폐쇄되는 과정, 즉 기능적 폐쇄와 해부학적 폐쇄와 관련이 있다. 기능적 폐쇄는 출생 후 동맥관의 수축이 중요한 역할을 하는데 미숙한 동맥관에서 동맥관을 수축시키는 산소에 대한 반응이 떨어져 있고 혈관 이완제인 prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)과 nitric oxide (NO)에 대한 민감도가 높기 때문에 동맥관 수축력이 떨어진다<sup>6, 7</sup>. 해부학적인 폐쇄는 영구적인 동맥관 폐쇄에 중요한 역할을 하는데 그 기전으로는 동맥관 혈관 벽의 두께가 증가하면서 혈류 공급이 감소함으로 인한 저산소증과 세포 괴사, 혈관 내막의 증식과 VEGF의 발현 등을 들 수 있다<sup>8</sup>. 미숙한 동맥관에서는 혈관 벽의 두께 증가 정도가 적으므로 동맥관 조직의 저산소증 및 세포 괴사가 잘 유발되지 않아서 기능적 폐쇄가 일어난 후에도 재개방될 가능성이 높다<sup>6, 9</sup>. 동맥관 재개방의 빈도는 재태 주령이 더 낮을수록 흔하며 27주 미만에서 37%, 27-33주에서는 11%로 보고되어 있다<sup>10</sup>.

조기 폐쇄군의 주산기 요인으로 산모의 전자간증이 있다. Koch 등<sup>11</sup>에 의하면 전자간증의 산모에게서 태어난 초극소 체중아의 경우 동맥관의 자발적 폐쇄가 많았고, 이는 산모 고혈압으로 인하여 재태 주령에 비하여 체중이 작은 부당 경량아가 많아서 더 성숙한 경우가 많았다고 보고하였다. 또한 전자간증 산모에서 혈관 내막세포를 활성화 시키는 요소가 동맥관 수축 과정에 영향을 주었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. Matejevic 등<sup>12</sup>에 의하면 혈관 내막을 활성화 시키는 hyaluronan과 그의 receptor인 CD44가 전자간증 산모에서 증가되어 있다고 보고하였으나, 그 물질이 동맥관 폐쇄에 어느 정도 영향을 주는지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 지연폐쇄군의 주산기 요인으로 체외 수정 시행 여부가 관련이 있었으나 이는 체외 수정 시행군에서 재태 주령의 의미 있게 낮았고 이로 인한 동맥관의 미숙함이 주요원인으로 생각된다.

Indomethacin은 미숙아 동맥관개존증의 1차 약물로 현재 가장 많이 사용되고 있는 prostaglandin E<sub>1</sub> 억제제이며 예방적 혹은

조기치료의 목적으로 사용하고 있다<sup>13-15</sup>. 본 연구는 초극소 저체중 출생아는 예방적 indomethacin 또는 조기(심초음파로 PDA가 확진되고 첫 24시간 내) 치료를 원칙으로 하였다. 최근 Schmidt 등<sup>16</sup>에 의해 예방적 indomethacin에 따른 다기관 공동연구가 이루어 졌다. 출생체중 500-990 g의 1,202명의 미숙아들을 무작위로 추출하여서, 생후 24시간 내에 indomethacin 치료 군과 위약군(placebo)을 비교했을 때 예방적 indomethacin 치료 군에서 PDA 발생률(24% vs 50%), 외과적 결찰의 빈도가 감소하였고(7% vs 12%), 3단계 이상의 심한 뇌실 내 출혈의 감소를 보였다(9% vs 13%). 그러나 Van Overmeire 등<sup>17</sup>의 보고에 의하면 32주 미만의 환아에서 조기(생후 3일)에 indomethacin으로 치료한 군이 후기(생후 7일)에 indomethacin을 치료한 군보다 PDA 폐쇄율이 높았으나 PDA의 외과적 결찰율의 빈도의 차이는 없었다. 조기 치료군에서 오히려 소변양의 현저한 감소와 혈중 creatinine 증가를 보였고, indomethacin의 반복 투여가 필요하였으며 중대한 합병증들(사망, 괴사성 장염 및 국소 장천공, 뇌실 내 출혈 혹은 낭종성 백질 연화증)은 증가하는 것으로 보고하였다.

이상으로 볼 때 초극소 체중아에서 동맥관 개존으로 인한 합병증 감소를 위해 indomethacin의 조기 치료가 중요하나 indomethacin 치료에 의한 합병증과 실패율을 고려할 때 수술적 치료의 여부와 시점을 결정하는 것이 동맥관 조기 폐쇄에 매우 중요하다<sup>18</sup>. 즉 미숙아 동맥관 개존증의 수술적 치료는 동맥관의 재개방을 막는 가장 결정적인 치료법이나 현재는 약물치료에 실패한 경우에 주로 시행되고 있으며, 그 외의 적응증으로는 출혈경향, 신기능의 감소, 괴사성 장염 등으로 약물치료가 적용이 안되는 경우에 한하여 시행하고 있으며 적절한 수술 시기에 관해서는 아직 논란이 많다<sup>19</sup>. 본 연구에서 수술적 치료를 1차적으로 시행한 경우는 2례에 해당하였고 장출혈, 괴사성 장염으로 indomethacin을 사용하지 못한 경우에 해당하였으며 폐부종과 심비대로 인한 증상의 악화로 각각 생후 2, 3일째 수술을 시행하였다. Trus 등<sup>20</sup>은 출생체중이 800 mg 미만의 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증에서 재태 주령이 더 낮고 심초음파에서 ratio of left atrium/aorta (LA/AO)가 큰 경우에는 indomethacin 치료에 실패율이 크고, 오히려 indomethacin 치료로 인한 심한 합병증이 증가하므로, 일차적 수술적 결찰술이 안전하고 효과적인 치료이며 유병률을 줄일 수 있다고 보고하였다. Palder 등<sup>21</sup>은 800 g 미만에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관을 1주 이내에 수술한 군과 indomethacin으로 치료한 군을 비교할 때 수술을 시행한 군에서 유병률과 사망률을 줄

일 수 있다고 보고하였다. 그러나 Koehne 등<sup>22)</sup>에 의하면 동맥관의 수술에 의한 합병증(혈압불안, 호흡이상, 감염, 뇌실 내 출혈, 유미흉, 후두신경마비, 사망)이 발생할 수 있으므로 일차적으로는 약물적인 치료를 외과적 결찰에 앞서 시행할 것을 보고하였다. 본 연구에서도 동맥관 수술 후 혈압저하(7례), 감염(3례), 뇌실 내 출혈(2례), 유미흉(1례), 사망(1례) 등의 합병증을 관찰하였고 특히 수술 후 발생한 혈압저하는 혈압 강화제를 쓰고 회복되었다. Chorne 등<sup>23)</sup>의 보고에 의하면 28주 미만의 446명을 대상으로 동맥관의 수술적 치료와 약물적 치료를 비교해 볼 때 수술적 치료를 시행한 경우 만성폐질환의 유병율을 높인다고 보고 하였다. 즉 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 신경 발달 장애 등의 부작용은 재태 주령으로 보정한 통계적 검정에서 유의한 차이가 없었으나 만성 폐질환은 재태 연령과 상관없이 수술을 시행한 경우에 증가한다고 하였다.

이러한 여러 가지 결과들을 종합해 볼 때 혈액학적으로 의미있는 초극소 체중아의 동맥관 개존의 치료에 있어서 중요한 것은 단순히 약물적 치료와 수술적 치료를 비교하는 것보다 환자의 상태에 따라 수술적 치료를 시행하는 가장 적절한 시점을 결정하는 것이다<sup>24, 25)</sup>. 특히 초극소 체중아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증은 생후 2-3일 내에 증상을 일으키고 생후 1주 내에 심부전으로 진행되기도 한다. 또한 한번 폐쇄된 동맥관은 다시 재개방될 가능성이 높고 영구적 폐쇄가 쉽지 않다. 따라서 초극소 체중아에서 혈액학적으로 의미가 있는 동맥관 개존증은 빠른 시일 내에 약물 요법이나 수술 등의 인위적 방법으로 동맥관을 폐쇄시키는 결정이 필요하다. 본 연구에서도 1주 이내 약물 치료와 적극적인 동맥관 결찰술을 시행한 조기 폐쇄군에서 예후와 경과가 좋았음을 볼 때 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존증에서 수술적 치료의 시점을 결정하는 것이 중요함을 알 수 있다.

마지막으로 초극소체중아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증의 진단 및 조기 폐쇄를 위해 심초음파를 되도록 출생 24시간 내에 시행하고 약물치료 후 반응을 즉각 심초음파로 확인하는 일은 혈액학적으로 의미있는 동맥관 조기폐쇄를 위해 중요한 과정이라고 볼 수 있다. 최근 신생아학 전문의에 의한 심장초음파 검사의 역할이 강조되고 있고, 출생후 급격히 변화하는 미숙아의 혈액학적 변화를 고려할 때 심기능 평가를 연속적으로 접근하는 것이 유용하다고 보고되고 있다<sup>26, 27)</sup>. 그러므로 미숙아 동맥관 개존증의 즉각적 진단 및 치료를 위해서는 심장전문가에 의한 검사의 용의성에 의존하기보다는 훈련된 신생아학 전문의의 주의 깊은 관찰 및 심장초음파 검사가 중요하다.

결론적으로 초극소체중아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증의 폐쇄시점이 지연될수록 기관지 폐 이행성증, 뇌실내 출혈 등의 유병률이 증가하고 인공 환기 치료기간, 입원기간, 총 정맥영양기간, 완전 장관수유까지 걸린 시간이 연장되므로 출생 초기에 적극적인 indomethacin 치료 및 수술적 치료가 필요할 것으로 사료되며 이에 관한 전향적이고 포괄적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적** : 초극소 체중아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증은 심각한 합병증의 발생을 증가시키나 동맥관 폐쇄에 대한 적절한 시점과 치료 방법에 대한 원칙은 없는 실정이다. 본 연구는 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증의 지연된 폐쇄가 예후에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

**방법** : 2005년 3월부터 2007년 5월까지 본원 신생아중환자실에 입원한 1,000 g 미만의 동맥관개존증 환자 58례(26±2 wk, 782±146 g)를 대상으로 조기 폐쇄군(생후 7일 이내 폐쇄) 38례와, 지연 폐쇄군(생후 7일 이후 폐쇄) 20례로 분류하여 분석하였다. 혈액학적으로 의미 없는 동맥관 개존증 4례, 선천성 기형 1례, 생후 7일 이내에 사망한 3례는 제외되었다.

**결과** : 대상 환자 58명의 평균 재태 주령은 26±2주, 출생체중은 782±146 g이었다. 주산기 요인으로 지연 폐쇄군에서 재태주령이 짧고(25.7±1.7 wk vs 27.1±2.0 wk), 체외 수정의 빈도가 높았으며(55% vs 24%,  $P=0.017$ ), 산모의 전자간증이 적었다(5% vs 34%,  $P=0.013$ ). 동맥관 직경은 조기 폐쇄군과 지연 폐쇄군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 기관지 폐 이행성증(95% vs 65%,  $P=0.012$ ), 뇌실내 출혈(70% vs 39%,  $P=0.027$ ), 비정상적 청력검사 결과(32% vs 8%,  $P=0.024$ )는 지연 폐쇄군에서 유의하게 증가하였다. 또한 재태주령을 보정한 다중회귀분석에서 동맥관 폐쇄가 지연될수록 인공 환기 치료기간( $r^2=0.362$ ,  $P=0.008$ ), 총 입원기간( $r^2=0.257$ ,  $P=0.020$ ), 완전 장관수유까지 걸린 시간( $r^2=0.305$ ,  $P<0.001$ ), 총 정맥영양기간( $r^2=0.224$ ,  $P=0.010$ )이 유의하게 증가하였다.

**결론** : 초극소 체중아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증은 폐쇄가 지연될수록 여러 합병증을 유발하므로 출생 1주 이내에 적극적인 약물적, 수술적 치료가 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonatol* 2005;88:192-201.
- 2) Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B. Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. *J Pediatr* 1983;102:907-11.
- 3) Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007;150:216-9.
- 4) Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73.
- 5) Yeh TH, Raval D, Luken JA, Thalji A, Lilen L, Phildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: A scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981;99:655-7.

- 6) Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999;45:19-29.
- 7) Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998;43:633-44.
- 8) Tuder RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. *J Clin Invest* 1995;95:1798-807.
- 9) Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71.
- 10) Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
- 11) Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1,000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
- 12) Matejevic D, Bussen S, Steck T, Müller T, Dietl J. Hyaluronan and CD44 in maternal serum in pre-eclampsia. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1999;203:246-9.
- 13) Colditz P, Murphy D, Rolfe P, Wilkinson AR. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:8-12.
- 14) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
- 15) Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
- 16) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
- 17) Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205-11.
- 18) Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1,000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6.
- 19) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of national collaborative study. *J Pediatr*. 1983;102:895-906.
- 20) Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GY. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. *J Pediatr Surg* 1993;28:1137-9.
- 21) Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Management of patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg* 1987;22:1171-4.
- 22) Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, B?hrer C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29:327-34.
- 23) Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
- 24) Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg* 2007;42:69-75.
- 25) Lee LC, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2006; 6:15-20.
- 26) Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr* 2007;150:125-30.
- 27) Lee HC, Silverman N, Hintz SR. Diagnosis of patent ductus arteriosus by a neonatologist with a compact, portable ultrasound machine. *J Perinatol* 2007;27:291-6.