미숙아 동맥관 개존에서 인도메타신 1차 투여 후 폐쇄 실패의 예측 인자

아이들 소아청소년과*, 고려대학교 의과대학 소아과학교실

이몽영* · 임동희 · 박규희 · 하기수 · 이장훈 · 최병민 · 홍영숙 · 유기환 · 이주원

Predictors of Failed Closure of Patent Ductus Arteriosus with the First Course of Indomethacin in Preterm Infants

Mong Young Lee*, Dong Hee Lim, M.D., Kyu Hee Park, M.D.
Jang Hoon Lee, M.D., Byung Min Choi, M.D.
Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Aideul Pediatric Clinic, Department of Pediatrics, Korea University, School of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : This study was performed to determine the predictors of failed closure of a patent ductus arteriosus (PDA) following the first course of indomethacin in symptomatic preterm infants.

Methods : Forty three of 43 preterm infants, admitted to the neonatal intensive care unit diagnosed with PDA and treated with indomethacin at the Korea University Medical Center between January 1990 and October 2007, ware studied. The perinatal risk factors affecting the failed closure of PDA were retrospectively assessed.

Results : The failed PDA closure group included 16 (37%) out of 43 infants three of whom underwent surgery. The closure group included 27 (63%) out of 43 infants. In the failed closure group, the Apgar scores (1 min, 5 min) were significantly higher (P<0.05) and antenatal steroid administration was significantly lower (P<0.05). In addition, dopamine administration was significantly lower (P<0.05) and the mean postnatal age at diagnosis was significantly lower (P<0.05). Multiple logistic regression for the prediction of failed PDA closure found only antenatal steroid administration (OR 0.092, CI 0,010-0.826, P=0.0331) as an associated factor.

Conclusion : In patients with antenatal steroid administration the failed PDA closure rate was significantly lower. Therefore, antenatal steroid administration can be considered as an important factor for the closure of PDA in preterm pregnancies. (J Korean Soc Neonatol 2010;17:75-83)

Key Words : Ductus Arteriosus, Patent, Indomethacin, Infant, Premature

서 론

동맥관은 대동맥과 폐동맥 사이를 연결하는 5-10 mm 정도의 관으로 태생기에 폐호흡이 없는 폐혈관을 우회하여 모태의 동맥혈을 대동맥으로 연결해 주는 역할을 한다. 출생 후 폐호흡이 시작되면서 필요 없게 되어 생후

Received : 1 May, 2010, Accepted : 15 May, 2010
Corresponding author : Young Sook Hong, M.D.
Department of Pediatrics, Korea University, School of Medicine, 80 Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Tel : +82-2-2626-1229, Fax : +82-2-2626-1249
E-mail : yshong23@hanmail.net

수일 내 저절로 막히게 되는데 72시간 후에도 열려있는 경우에 동맥관 개존이라 한다[1]. 동맥관 개존은 신생아기에 흔한 선천성 심장병의 하나로 미숙아에서는 재태 연령에 따라서 발병률의 차이를 보이는데 1,000 g 미만 또는 재태기간 28주 미만 미숙아의 40-70%에서 혈역학적 증상을 보이며 약물 치료 또는 수술적 치료를 필요로 한다[2-4].

건강한 미숙아에서는 수분 제한, 빈혈 교정 및 대사성 산혈증 교정과 같은 보존적 요법으로 동맥관이 자연적으로 폐쇄된다. 그러나 호흡곤란이 있는 미숙아, 특히 극소저체중 출생아에서는 동맥관 개존으로 인한 혈역학적인 문제가 지속되면서 호흡부전이 호전되지 않고 오히려 악화되며 이로 인한 합병증으로 기관지 폐 형성 이상[2], 뇌실 내 출혈, 괴사성 장염과 심부전 등을 일으키고[5] 인공호흡기의 사용기간과 입원기간을 연장 시킨다[6]. 따라서 혈역학적으로 의미 있는 동맥관 개존(significant patent ductus arteriosus, sPDA)이 있는 미숙아를 적절한 시기에 감별 진단하여 적절한 치료를 시행하는 것은 매우 중요하다.

치료로는 보존적 요법으로 동맥관이 폐쇄되지 않고 sPDA로 진행되는 경우에 prostaglandin (PG) 합성을 억제하여 동맥관 개존을 폐쇄 시키는 작용을 하는 인도메타신 등의 약물 치료를 우선적으로 하게 되나 실패한 경우 약물의 재투여나 수술적인 동맥관 결찰술을 시행하게 된다[7-9]. 자연폐쇄 또는 약물치료 후 폐쇄되지 않은 동맥관 개존의 경우 폐쇄된 경우에 비해 사망률이 8배나 높다는 보고도 있으므로 약물치료 후 폐쇄될 것인지 예측하여 수술에 대비하는 것이 중요하다[10].

최근 인도메타신 투여 후 동맥관 개존 폐쇄 실패와 관련된 여러 가지 위험 인자들에 대한 연구 발표가 이루어지고 있는데 Van Overmeire 등[11]은 인도메타신 투여 시기가 늦을수록, 동맥관의 직경이 클수록, 재태연령이 적을수록 인도메타신 투여 후 동맥관 개존 폐쇄 실패율이 높다고 보고하였다.

따라서 본 연구에서는 미숙아에서 동맥관 개존에 대한 인도메타신의 1차 투여 후 치료 효과에 영향을 미치는 요인들을 분석하여 동맥관 개존 폐쇄 실패를 예측할 수 있는 인자를 알아봄으로써 약물 재투여 및 외과적 결찰이 필요한 환아를 조기에 선별하여 대비함으로 합병증을 최소화 하는데 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 1월부터 2007년 10월까지 고려대학교 의료원 신생아 중환자실에 입원하였던 재태연령 37주 미만의 미숙아 중에서 동맥관 개존으로 진단되어 인도메타신을 투여 받았던 환아 중 의무기록 분석이 가능하였던 43명의 미숙아를 대상으로 후향적 연구를 하였다. 1차 투여 후 동맥관이 폐쇄된 27명을 폐쇄군, 1차 투여후 폐쇄에 실패한 16명을 비폐쇄군으로 하여 두 군 간의 차이를 비교 분석하였다. 난원공 이외의 선천성 심장 질환, 다른 장기의 기형이 있는 경우, 신생아 지속성 폐고혈압증 및 산모가 감염이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 산전 스테로이드 투여는 재태 기간 24-32주 임부 중에서 감염의 소견이 없고, 향후 7일 이내 조기 분만이 일어날 가능성이 높은 경우에 betamethasone 12 mg을 24시간 간격으로 2회 투여하였다.

2. 방 법

1) 치료 지침

동맥관 개존에 의한 뚜렷한 임상증상인 심부전 증상이 나타나기 전에 인도메타신을 투여하는 증상 전 치료 방법을 동맥관 개존의 치료 지침으로 정하였다. 생후 24-36시간 사이에 심장초음파검사를 시행하였으며 초기에는 수분 제한과 같은 보존적 치료를 우선 실시하며 관찰 하였다. 반면 동맥관 개존의 증상으로 수축기 혹은 연속적 심잡음, 저혈압, 분당 160회 이상의 빈맥, 넓은 맥압에 의한 도약맥(bounding pulse), 심첨부의 과도한 박동, 흉부 방사선 사진에서의 심장 비대나 폐울혈 등 임상 소견이 두 가지 이상 있으면서 color Doppler mapping 기법으로 동맥관을 통한 큰 단락이 확인될 때에 sPDA으로 정의하고 일차적으로 인도메타신을 투여하였다. 이후 소변량이 1 mL/kg/hr 이하인 경우는 도파민을 투여하였다, 1차 투여 후 동맥관이 폐쇄되지 않은 환아는 합병증과 약물 투여 금기 여부를 확인한 후 인도메타신을 재투여하였고 폐쇄되지 않은 경우 외과적 결찰을 시행하였다.

2) 심장 초음파 검사

1인 검사자가 Acuson Cypress (Acuson Corporation, Mountain View, CA, U.S.A) 이동식 심장 초음파로 7-MHz 탐촉자를 이용하여 이면 초음파 검사, Doppler 혈류 측정 및 color Doppler mapping 기법 등을 시행하였다. 동맥관 단락의 정도는 parasternal short axis view에서 color Doppler mapping 기법으로 동맥관에 의한 좌우 단락을 난류 패턴으로 확인하여 정하였다. 단락의 크기에 대한 정의는 난류 패턴이 넓고 폐동맥 판막까지 도달하면 큰 단락(large shunt), 난류 패턴이 좁고 폐동맥 판막까지 도달하지 않으면 중등도 단락(moderate shunt), 난류 패턴이 동맥관의 폐동맥 측 개구부에서만 확인되면 작은 단락(small shunt), 그리고 난류 패턴이 보이지 않으면 폐쇄(closed shunt)로 정의하였다. 약물 투여 전 및 약물 3회 투여 종료 24시간 후에 시행하여 동맥관 단락을 확인하였고, 닫혔을 경우 동맥관 폐쇄로 정의 하였으며, 닫히지 않아 2차 약물 투여가 이루어진 경우를 폐쇄 실패로 간주하였다.

3) 약물 투여 방법

인도메타신(Indocin®, Merck Sharp and Dohme, West Point, PA, USA)은 첫 투여시간이 생후 48시간 이전인 경우 0.2 mg/kg/dose로 시작하여 12시간 간격으로 0.1 mg/kg/dose를 2회 더 정맥 투여하였고, 생후 48시간 이후인 경우 0.2 mg/kg/dose의 용량을 12시간 간격으로 3회 정맥 투여하였으며 각기 주사용 0.9% 생리식염수 2 mL에 희석하여서 15분 이상에 걸쳐 서서히 주사하였다. 인도메타신 투여의 금기 사항으로는 1) 중증 전신 감염이 있을 경우 2) 약물 투여 48시간 이내에 뇌실 내 출혈이 생긴 경우 3) 위장관 출혈, 폐출혈 등 현성 출혈이 있는 경우 4) 괴사성 장염이 있거나 의심되는 경우 5) BUN이 40 mg/dL 이상이거나 혈청 크레아티닌 농도가 1.4 mg/dL 이상인 경우 6) 혈소판이 60,000/mm^3 이하인 경우 7) 약물 투여 8시간 전에 시행한 소변량이 1 mL/kg/hr 이하인 경우로 정하고 임상적 상태를 확인 하면서 투여 시행을 결정하였으며 1차 투여 후 동맥관 폐쇄가 일어나지 않은 경우 인도메타신을 2차로 투여하였다.

4) 통계 처리

모든 자료의 분석은 SAS (version 9.1)를 이용하였다. 이산변수의 분석에는 Chi-square, Fisher's exact test, 두 군간 연속변수의 평균값 차이의 분석에는 정규분포를 가정한 Student's t-test를 사용하였으며 1차 투여 후 폐쇄 실패에 유의한 영향을 주는 인자들을 알아보기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 모든 값은 평균과 표준 편차로 표시하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상아의 특성

대상 환아는 총 43명으로 1차 투여로 폐쇄된 폐쇄군이 27명, 폐쇄에 실패한 비폐쇄군이 16명이며 이 중 3명은 수술적 결찰을 시행하였다. 성별로는 폐쇄군이 남아 16명(59.2%), 비폐쇄군이 남아 4명(25.0%)으로 통계적으로 유의한 수준은 아니지만 폐쇄군에서 남아 비율이 높았다(P<0.06). 평균 재태연령은 폐쇄군이 29.5±3.4주, 비폐쇄군이 30.6±3.7주로 폐쇄군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 평균 출생체중은 폐쇄군이 1,355±613 g, 비폐쇄군이 1,500±565 g으로 유의한 차이는 없었다. 평균 아프가 점수는 폐쇄군이 1분

Table 1. Clinical Characteristics in Both Groups Treated with The First Course of Indomethacin

	PDA not closed (n=16)	PDA closed (n=27)	P-value
Gestational age, wk (range)	30.6±3.7 (22-34)	29.5±3.4 (23-36)	0.35
Birth weight, g	1,500±565	1,355±613	0.44
Male infants, n (%)	4 (25.0)	16 (59.3)	0.06
Apgar score			
1 min (range)	5.4±1.7 (2-8)	4.1±2.1 (0-8)	0.04
5 min (range)	7.3±1.2 (6-9)	6.1±1.9 (1-9)	0.03

±Value are mean±SD.

에 4.1±2.1점, 5분에 6.1±1.9점이었고(P<0.05), 비폐쇄군이 1분에 5.4±1.7점, 5분에 7.3±1.2점으로(P<0.05) 폐쇄군에서 통계적으로 유의하게 점수가 낮았다(Table 1). 진단 시 연령은 폐쇄군이 3.6±2.1일 , 비폐쇄군이 5.0±2.2일로 폐쇄군에서 의미 있게 낮았다(P<0.05).

2. 산모의 인자

산모 나이는 폐쇄군이 30.1±7.7세, 비폐쇄군이 29.8±3.6세로 유의한 차이는 없었으며, 제왕 절개로 출생한 빈도는 폐쇄군이 16명(59.3%), 비폐쇄군이 12명(75.0%)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그 외 분만력, 조기 양막 파수 등에서도 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 산전 스테로이드를 투여 받은 경우는 폐쇄군에서 16명(59.3%), 비폐쇄군에서 3명(18.8%)으로 폐쇄군에서 통계적으로 유의하게 높았다(P<0.05, Table 2).

3. 심장 초음파 소견

동맥관 단락의 크기는 폐쇄군에서 큰 단락 25명(92.6

Table 2. Maternal Factors In Both Groups Treated with The First Course of Indomethacin

	PDA not closed (n=16)	PDA closed (n=27)	P-value
Maternal age, yr	29.8±3.6	30.1±7.7	0.88
Primiparity, n (%)	8 (50.0)	12 (44.4)	0.72
C/S, n (%)	12 (75.0)	16 (59.3)	0.34
PROM, n (%)	7 (43.8)	8 (29.6)	0.39
PIH, n (%)	1 (6.3)	7 (25.9)	0.02
Antenatal steroid, n (%)	3 (18.8)	16 (59.3)	0.01

±Value are mean±SD.
Abbreviations : C/S, cesarean section; PROM, premature rupture of membrane; PIH, pregnancy induced hypertension

Table 3. Hemodynamic Factors in Both Groups Treated with The First Course of Indomethacin

	PDA not closed (n=16)	PDA closed (n=27)	P-value
PDA shunt size			0.16
Large, n (%)	10 (62.5)	25 (92.6)	
Medium, n (%)	4 (25)	2 (7.4)	
Small, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Blood pressure, mmHg			1.00
Systolic	49.2±8.4	47.9±7.9	
Diastolic	28.6±5.3	29.9±5.8	
Mean	36.3±6.0	37.7±5.2	
Percent of weight loss	−1.2±5.8	1.1±5.8	0.22
Fluid volume at the time of diagnosis, mL/kg/d	101.7±24.8	92.3±35.4	0.39
Urine out put, mL/kg/hr	4.0±1.2	3.4±1.8	0.30
Serum Na, mmol/L	138.8±2.9	138.3±3.8	0.68
BUN, mg/dL	14.6±14.5	10.1±5.4	0.29
Creatinine, mg/dL	0.85±0.32	1.00±1.62	0.64
Base excess, mmol/L	−4.7±4.5	−6.6±4.8	0.22
Dopamine, n (%)	3 (18.8)	17 (63.0)	0.01
Lasix, n (%)	4 (25.0)	11 (40.7)	0.34
Age at diagnosis, d	5±2.2	3.6±2.1	0.04

±Value are mean±SD.

%), 중등도 단락 2명(7.4%)이었고, 비폐쇄군은 큰 단락 10명(71.4%), 중등도 단락 4명(28.6%)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. 혈액 및 혈역학적 인자

혈압은 폐쇄군에서 수축기 47.9±7.9 mmHg, 확장기 29.9±5.8 mmHg, 평균 혈압 37.7±5.2 mmHg 이었고, 비폐쇄군은 수축기 49.2±8.4 mmHg, 확장기 28.6±5.3 mmHg, 평균 혈압은 36.3±6.0 mmHg 으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

출생체중 대비 측정 시 체중 감소는 폐쇄군이 1.1±5.8%이었고, 비폐쇄군이 −1.2±5.8%로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 투여된 수액량은 폐쇄군에서 92.3±35.4 mL/kg/d, 비폐쇄군에서 101.7±24.8 mL/kg/d로 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며, 소변량은 폐쇄군에서 3.4±1.8 mL/kg/hr, 비폐쇄군에서 4.0±1.2 mL/kg/hr로 유의한 차이가 없었다. 그밖에 혈액학적 검사상 혈청 나트륨, BUN, 크레아티닌, 염기과잉(base excess) 등은 두 군 간에 차이는 없었다. 그러나 도파민 투여는 폐쇄군에서 17명(63.0%), 비폐쇄군에서 3명(18.8%)으로 대조군에서 유의하게 높았다(P<0.05, Table 3).

진단 시 연령은 폐쇄군에서 생후 3.6일, 비폐쇄군에서 생후 5일로서 폐쇄군에서 유의하게 낮았다(P<0.05, Table 3).

5. 신생아기 질환

신생아 호흡곤란 증후군은 폐쇄군에서 18명(66.7%)이었고, 비폐쇄군에서 9명(56.3%)로 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며, 패혈증은 폐쇄군에서 4명(14.8%), 비폐쇄군에서 2명(12.5%)로 차이가 없었다. 인공호흡기 사용기간은 폐쇄군은 7.9±12.3일, 비폐쇄군은 5.1±5.7일로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 초기 FiO_2 40% 이상의 산소가 필요했던 환아는 폐쇄군에서 25명(92.6%), 비폐쇄군에서 11명(68.8%)으로 유의한 차이가 없었으며 뇌실 내 출혈도 폐쇄군에서 9명(33.3%), 비폐쇄군에서 7명(43.8%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

6. 주산기 인자간의 대응비(Odds ratio)

두 군 간의 차이를 유발시키는 여러 인자들 중 통계적으로 유의한 인자(Table 1−4)들을 토대로 이들이 동맥관 폐쇄 실패에 어떤 영향을 주는지 알아보기 위해 다중로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 산모에 투여

Table 4. Clinical Problems in Both Groups Treated with The First Course of Indomethacin

	PDA not closed (n=16)	PDA closed (n=27)	P−value
RDS, n (%)	9 (56.3)	18 (66.7)	0.49
Sepsis, n (%)	2 (12.5)	4 (14.8)	1.00
Duration of ventilation, d	5.1±5.7	7.9±12.3	0.33
Oxygen >FiO_2 0.4, n (%)	11(68.8)	25 (92.6)	0.08
IVH, n (%)	7 (43.8)	9 (33.3)	0.49

±Value are mean±SD
Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage

Table 5. Multiple Logistic Regression Analysis to Determine The Factors Predicting Failed Closure of PDA

	Odds ratio	95% Confidence Interval	P−value
Male infants	5.742	0.804−41.008	0.0814
Apgar score at 1 min	0.825	0.358−1.903	0.6528
Apgar score at 5 min	1.853	0.643−5.335	0.2532
Antenatal steroid	0.092	0.010−0.826	0.0331
Dopamine	0.481	0.062−3.713	0.4830
Age at diagnosis	1.358	0.914−2.017	0.1297
Oxygen >FiO_2 0.4	2.452	0.213−28.195	0.4716

한 스테로이드만이 독립적인 위험인자로서 폐쇄 실패에 영향을 주었다. 즉, 분만 전 산모에 스테로이드를 투여하지 않는 경우가 투여한 경우보다 약 10배까지 동맥관 폐쇄에 실패할 가능성이 있었다(Table 5).

고 찰

출생 후 폐호흡이 개시됨과 동시에 폐동맥으로 박출된 혈액은 폐로 향하게 되고, 동맥관은 불필요하게 되므로 수일 내에 폐쇄되게 된다. 그러나 이와 같은 동맥관이 어떤 영향으로 방해받아 열린 채로 있게 되면 혈압이 높은 대동맥에서 혈압이 낮은 폐동맥으로 동맥관을 통하여 다량의 혈액이 흘러들어 폐의 혈류량이 증가하고 좌심방과 좌심실의 용적이 증가하며 혈류의 재분배가 일어나게 된다. 이로 인하여 폐혈관의 저항의 증대와 함께 폐 고혈압 증세를 일으키고, 방치하면 심부전, 심내막염, 동맥류 등을 일으키며, 또한 다른 장기에 대한 혈류에 변화를 초래하여 신생아 괴사성 장염, 두개내 출혈, 백질연화증, 뇌성마비[12], 폐부종, 폐출혈, 기관지 폐 형성 이상[2], 미숙아 망막증, 사망[10] 등을 초래하기도 하므로 적절한 시기에 동맥관을 폐쇄시키기 위한 치료가 필요하다. 반면, 일부 연구자는 동맥관의 수술적 결찰이 오히려 심혈관 기능의 장애를 초래하고[13, 14] 신경발달을 악화시키며, 심한 미숙아 망막증[14], 기관지 폐 형성 이상을 증가시킨다고 보고하였다[15-17].

만삭아에서 동맥관 폐쇄는 2단계에 걸쳐 일어난다[1]. 첫 단계로 생후 수 시간 이내 평활근 수축이 일어나 동맥관이 기능적으로 폐쇄되는데 동맥 내 산소 분압의 증가, 순환기 내 PGE2의 감소, 동맥관벽 내의 PGE2 수용체 감소, 폐혈관 저항 감소에 따른 동맥관 내강의 혈압 감소 등이 관여되어 있다. 다음 단계로 수일간에 걸쳐 해부학적 폐쇄가 일어나는데 이는 수축된 동맥관에서의 혈류 소실로 인해 동맥관 근육 매체에 저산소증이 발생함으로써 일어나는 것으로 VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF-β (transforming ligamen) 등이 관련되어 있다[18]. 그러나 미숙아에서는 만삭아에 비해 동맥관의 자체긴장이 낮고 PGE2, nitricoxide (NO)와 같은 혈관확장제의 혈관 확장 효과에 대해 더 민감하므로 동맥관 수축이 어렵다. 이러한 국소적으로 생성되는 PGE2와 NO에 대한 예민도를 변경시키는 인자는 알려져 있지 않지만 산전 스테로이드 투여가 동맥관의 PGE2에 대한 예민도를 감소시킴으로써 동맥관 개존 빈도를 감소시키는 것으로 알려져 있다[1]. 또한 미숙아 동맥관에서는 저산소증의 발생에 저항함으로써 나중에 재개방되기가 쉽다고 보고되어 있다[19].

인도메타신은 비선택적 cyclooxygenase 억제제로서 PGE2 합성을 억제함으로써 혈관벽의 근육을 수축시켜서 혈관 내강의 기능적 폐쇄를 일으키고 혈관벽의 재형성과정에 관여하여 동맥관의 폐쇄를 일으키는 것으로 알려져 있다[20].

지금까지 보고된 바로는 자연적으로 또는 약물 투여 후 동맥관이 폐쇄되는데 영향을 주는 인자로서 재태연령[20-22], 출생체중[10], 수액 투여 속도, 동맥관 크기, 혈소판 수[22], 출생 후 연령[20] 및 산전 스테로이드 투여[21, 23, 24] 등이 있다.

재태연령이 적을수록, 출생체중이 작을수록 동맥관 폐쇄 실패율이 높고, 폐쇄에 실패한 경우는 폐쇄된 경우보다 사망률이 더 높다고 Noori 등[10]은 보고하였으며, 동맥관의 크기가 클수록, 혈소판 수가 낮을수록 폐쇄 실패율이 높다고 보고하기도 하였다[22]. 그러나 본 연구에서는 두 군 간에 재태연령, 출생체중, 동맥관 단락의 양은 유의한 차이를 보이지 않았으며 아프가 점수는 1분, 5분 모두 폐쇄군에서 유의하게 낮은 결과를 보였다.

출생 후 연령에 따른 폐쇄효과를 보면 동물 실험 상 생후 연령이 증가함에 따라 동맥관 벽에서 NO 생성이 증가함으로써 인도메타신의 효과를 감소시키는 것으로 밝혀져 있는데[25], Van Overmiere 등[11]은 평균 연령 3.1일에 인도메타신을 투여한 군에서 7.3일에 투여한 군보다 월등히 높은 73%의 폐쇄율을 보인다고 하였다. Shaffer 등[26]도 동맥관 개존으로 진단받은 연령이 생후 10일 이상인 군은 생후 10일 미만인 군에 비해 치료기간이 길고, 투여 횟수가 많으며, 동맥관 폐쇄 당시의 인도메타신 혈중 농도가 높고, 많은 투여 용량이 필요하므로 출생 후 연령이 증가할수록 더 많은 용량의 인도메타신을 투여할 필요가 있다고 하였다. 또한 극소저체중출생아에서 생후 1일에 예방적으로 인도메타신을 투여한 경우 동맥관 개존 유병율이 감소했다는 보고도 있다[27]. 본 연구에서도 1차 투여 후 폐쇄된 폐쇄군의 진단 및 치료 시 연령이 생후 3.6일, 비폐쇄군이 생후 5일로서 연령이 증가할수록 실패율이 높은 것으로 나타났다. 그러므로 생후 5일 이내에는 무증상이더라도 심장 초음파검사를

시행하여 진단이 되는 경우 치료를 시작할 필요가 있다고 생각한다.

산전 스테로이드 투여의 효과로는 미숙아에서 출생 후 동맥관의 자연 폐쇄가 증가되며[24], 재태연령 25-27주 출생아에서 동맥관 개존의 유병률이 감소되고[23], 스테로이드 투여 용량에 비례하여 증상이 있는 동맥관 개존의 발생 빈도가 감소된다고 보고되고 있다[28]. 예상되는 기전으로는 PG 합성 방해, 동맥관 근육의 PGE2에 대한 민감도 감소 및 폐내의 PGE2 불활성화 효소인 15-Hydroxy-Prostaglandin Dehydrogenase (15-PGDH)의 활성도 증가 등이 있다[29, 30]. 15-PGDH는 생물학적으로 활동적인 PGE2가 비활동적인 유사체인 15-Keto-PGE2로 전환되는 반응의 촉매역할을 한다. 이와 같이 산전 스테로이드 투여가 동맥관 자연 폐쇄에 미치는 영향에 대해서는 많이 보고되었으나 인도메타신 투여 후 폐쇄율에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바가 많지 않다. 본 연구에서는 산전 스테로이드 투여 시 동맥관 개존 발생 빈도는 조사하지 않았으나 동맥관 개존에서 인도메타신 1차 투여 후 폐쇄 실패율은 18.8%로 투여하지 않은 군 59.3%에 비해 유의하게 낮았다. 또한 여러 주산기 인자 간의 다중 로지스틱 회귀분석 상 폐쇄 실패의 odds ratio는 0.092 (CI 0.010-0.826)로서 투여하지 않은 군에서 투여군에 비해 약 10배의 폐쇄 실패 가능성을 나타내, 산전 스테로이드 투여는 호흡곤란 증후군 방지 뿐만 아니라 동맥관 개존 시 약물 재투여나 수술적 치료를 방지하는데 도움이 될 것으로 보인다. 이러한 산전 스테로이드의 투여는 예방적으로 인도메타신을 생후 15시간 내에 투여한 연구에서도 폐쇄 실패율을 낮추는 것으로 나타났다[21]. 그러나 본 연구에서 산전 스테로이드 투여군의 대상아 수가 많지 않으므로 이에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

인도메타신 투여 시 국소 혈류량을 감소시켜 핍뇨 및 신기능 장애를 일으킬 수 있으므로 이를 예방하기 위해 저용량의 도파민을 사용하기도 하는데 Goldberg[30]는 도파민이 신혈관 내 도파민 특이 수용체에 작용하여 신혈관 확장을 매개함으로써 신혈류, 사구체 여과율 및 소변량을 증가시킨다고 보고하였다. 그러나 신생아 신순환에서 도파민에 의한 혈관확장이 일어나는지에 대해 명확한 증거가 없다고 주장하는 보고도 있었다[31]. Manoogian 등[32]은 건강한 성인에서 저용량 (1 μg/kg/min)의 도파민에 의한 신혈관 확장이 인도메타신에 의해 방지된다고 하였는데 이는 도파민이 신혈관의 근육을 자극하여 생리적인 prostacycline이 유리됨으로써 발생하는 혈관확장이 인도메타신의 영향을 받기 때문이라고 하였다. 한편 Barrington과 Brion[33]은 4 μg/kg/min의 도파민을 투여한 결과 소변량은 증가되었으나 핍뇨의 발생빈도 및 동맥관 폐쇄 실패의 빈도에는 영향이 없다고 보고하였다. 본 연구에서도 도파민 투여는 폐쇄 실패의 독립인자로 작용하지는 않았다.

결론적으로 본 연구 결과 미숙아에서 동맥관 개존이 존재할 경우 산전 스테로이드 투여가 약물의 재투여나 수술적 결찰을 피할 수 있는 유용한 방법이 될 것으로 생각하며 향후 보다 많은 환자를 대상으로 지속적인 연구가 이뤄져야 할 것이다.

요 약

목 적: 미숙아 동맥관 개존의 일차적인 치료제로 인도메타신이 효과적으로 쓰이지만 일부에서는 폐쇄 실패로 반복 투여나 수술적 치료를 필요로 한다. 동맥관 개존은 미숙아에서 높은 유병률, 사망률의 원인으로 내과적 치료가 실패 했을 경우 단락이 많으면 조기에 외과적 결찰을 고려해야 한다. 본 연구에서는 미숙아에서 동맥관 개존에 대한 인도메타신의 1차 투여 후 치료 효과에 영향을 미치는 요인들을 분석하여 동맥관 개존 폐쇄 실패를 예측 할 수 있는 중요한 예측 인자를 알아보고 약물 재투여 및 외과적 결찰이 필요한 환아를 조기에 선별 하여 대비함으로써 합병증을 최소화 하는데 도움이 되고자 하였다.

방 법: 1990년 1월부터 2007년 12월 사이 고려 대학교 의료원 신생아 중환자실에 입원 하였던 재태기간 37주 미만의 미숙아 중에서 동맥관 개존으로 진단되어 인도메타신을 투여 받았던 43명의 미숙아를 대상으로 하였다. 1차 투여 후 동맥관이 폐쇄된 27명을 폐쇄군으로, 폐쇄에 실패한 16명을 비폐쇄군으로 하여 두 군 간의 차이를 비교 분석하였으며 인도메타신 치료 효과에 영향을 줄 수 있는 인자들에 관하여 후향적으로 조사하였다.

결 과: 대상 환아는 총 43명으로 남아 20명(46.5%), 여아 23명(53.5%) 이었다. 평균 아프가 점수는 폐쇄군이 1분에 4.1±2.1점, 5분에 6.1±1.9점이었고, 비폐쇄

군은 1분에 5.4±1.7점, 5분에 7.3±1.2점으로 폐쇄군에서 통계적으로 유의하게 점수가 낮았다(P<0.04, P<0.03). 산전 스테로이드 투여를 받은 경우는 폐쇄군 16명(59.3%), 비폐쇄군 3명(18.8%)으로 폐쇄군에서 통계적으로 유의하게 높았다(P<0.01). 도파민 투여는 폐쇄군 17명(63.0%), 비폐쇄군 3명(18.8%)으로 폐쇄군에서 유의하게 높았다(P<0.01). 진단 시 연령은 폐쇄군 3.6±2.1일, 비폐쇄군 5.0±2.2일로 비폐쇄군에서 유의하게 높았다(P<0.05). 이들 주산기 인자 간의 다중 로지스틱 회귀분석 결과 산전 스테로이드 투여만이(OR 0.092, CI 0.010-0.826, P=0.0331) 동맥관 폐쇄 실패에 영향을 미치는 독립적인 인자로서 관련이 있었다.

결 론: 본 연구에서는 산전 스테로이드를 투여 받은 산모에게서 출생한 미숙아에서 통계적으로 유의하게 동맥관 폐쇄 실패율이 낮게 나타났다. 그러므로 미숙아에서 동맥관 개존 조기 진단과 함께 적극적인 산전 스테로이드 투여가 동맥관 개존 폐쇄 실패율을 낮추는 중요한 인자라 생각된다.

References

1) Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000;343:728-30.
2) Hammerman C, Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. Drug Saf 2001;24:537-51.
3) Fanos V, Benini D, Verlato G, Errico G, Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin inpreterm infants with patent ductus arteriosus. Fundam Clin Pharmacol 2005;19:187-93.
4) Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. J Clin Pharm Ther 2005;30:121-32.
5) Aggarwal R, Bajpai A, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. Indian J Pediatr 2001;68:981-4.
6) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. J Pediatr 1983;102:895-906.
7) Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. J Pediatr 1996;128:601-7.
8) Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. J Pediatr 1981;99:281-6.
9) Lee JH, Lee SJ, Hong JS, Han HS, Park BS. Surgical ligation of the patent ductus arteriosus in very low birth weight premature infants: clinical comparison between indomethacin therapy and early surgical ligation. Chungbuk Med J 2000;10:150-8.
10) Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics 2009;123:e138-44.
11) 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.
12) Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M, et al. Incidence andrisk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. Early Hum Dev 2007;83:541-7.
13) Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. Am J Perinatol 2003;20:313-20.
14) Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr 2007;150:597-602.
15) Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. J Pediatr 2007;150:229-34, 34e1.
16) 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.
17) Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia:

reexamining a randomized controlled trial. J Pediatr 2009;154:873-6.
18) Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;282:R199-206.
19) 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.
20) Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. J Pediatr 2000;136:330-7.
21) Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. J Pediatr 2007;151:629-34.
22) Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. Singapore Med J 2006;47:763-8.
23) Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;131:154-7.
24) Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. A randomized double-blind study. Am J Dis Child 1993;147:187-92.
25) 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.
26) Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, Carlos RQ, Smith MS, Davey AM, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. Crit Care Med 2002;30:343-8.
27) Supapannachart S, Khowsathit P, Patchakapati B. Indomethacin prophylaxis for patent ductus arteriosus(PDA) in infants with a birth weight of less than 1250 grams. J Med Assoc Thai 1999;82 Suppl 1:S87-92.
28) Salhab WA, Hynan LS, Perlman JM. Partial or complete antenatal steroids treatment and neonatal outcome in extremely low birth weight infants < or =1000 g: is there a dose-dependent effect? J Perinatol 2003;23:668-72.
29) Tsai MY, Brown DM. Effect of dexamethasone on fetal lung 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase: possible mechanism for the prevention of patent ductus arteriosus by maternal dexamethasone therapy. Prostaglandins Leukot Med 1987;27:237-45.
30) Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. Pharmacol Rev 1972;24:1-29.
31) Cheung PY, Barrington KJ. Renal dopamine receptors: mechanisms of action and developmental aspects. Cardiovasc Res 1996;31:2-6.
32) Manoogian C, Nadler J, Ehrlich L, Horton R. The renal vasodilating effect of dopamine is mediated by calcium flux and prostacyclin release in man. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:678-83.
33) Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003213.