

## Review article

doi: 10.5385/jksn.2011.18.1.23

pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

# 신생아 혈전색전증

동국대학교 일산병원 소아청소년과

김도현

## Neonatal Thromboembolic Disorders

Do-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

*Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

The etiology of thrombosis is multifactorial and involves the interaction of inherited and acquired risk factors. Many neonatal thromboembolic disorders are iatrogenic and their incidence is likely to increase as advancements are made in neonatal care. Among pediatric populations, neonates have the highest risk for thrombosis secondary to the unique developmental hemostatic system, inherited prothrombotic disorders, and perinatal clinical conditions. Central venous and arterial catheters present the greatest risk for developing thromboembolisms in neonates. Both venous and arterial thromboses have been reported in a variety of anatomic locations. Prompt identification and appropriate management of thromboembolisms is critical for avoiding life-threatening complications. To date, few data are currently available regarding the contribution of inherited and acquired prothrombotic disorders in the pathogenesis of neonatal thromboembolism. In particular, a lack of information about neonatal thromboembolism in Korea has inhibited the development of appropriate guidelines for diagnosing thromboembolisms in neonates. An overview of the current knowledge about the role of inherited and acquired risk factors for neonatal thromboembolism in the West and a detailed description of common neonatal thromboembolic diseases is reviewed.

**Key Words:** Thromboembolism, Prothrombotic disorder, Risk factor, Neonate

### 서론

혈전색전증(thromboembolism)은 소아기에 흔한 질환은 아닙니다. 증후성(symptomatic) 혈전색전증의 발생률은 소아 10,000명 당 0.07명으로, 성인에 비해 매우 낮다<sup>1)</sup>. 그러나 신생아기는 혈액응고계의 고유한 특징, 선천적 전혈전성(prothrombotic) 이상, 주산기의 각종 요인 등 다발성 유전적, 후천적 위험인자 때문에 소아기에서 혈전증의 발생 위험이 가장 높은 연령군이다<sup>2-4)</sup>. 최근 신생아학의 발전과 함께 극소 저출

생 체중아 등 중증 신생아의 생존율이 증가하고 각종 도관(catheter), extracorporeal membrane oxygenator (ECMO) 회로, 심폐 우회로 등과 같은 혈전유발성(thrombogenic) 도구의 사용이 늘어나면서 신생아 혈전색전증의 발생률도 증가하고 있다. 서구의 국가적, 국제적 소아 혈전증 등록사업(registry)을 통한 연구 결과를 바탕으로 할 때, 소아기 혈전증의 50% 이상이 신생아기에 발생한다고 추정된다<sup>1,3)</sup>. 높은 발생률과 임상적 중요성에도 불구하고 현재 유전적 위험인자를 포함해 신생아 혈전색전증에 대한 연구 결과는 상대적으로 부족하고, 선별검

Received: 25 April 2011, Accepted: 25 May 2011

Correspondence to Do-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, 814 Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea  
Tel: +82-31-961-7184, Fax: +82-31-961-7182, E-mail: dayeong1@dumc.or.kr

사에 대한 권고사항도 아직 확실히 정립되어 있지 않다. 특히, 동양인, 특히 한국인은 백인에 비해 상대적으로 혈전색전증의 발생률이 낮고 유전적 위험인자의 발견 빈도도 보고가 없거나 매우 낮은데다가, 혈전색전증에 관해 신생아는 물론 소아에서의 연구 결과도 거의 없는 상황이다. 저자는 본 종설을 통해 신생아 혈전색전증의 유전적, 후천적 위험인자에 대한 최근 서구의 연구 결과에 대해 알아보고, 이어서 신생아기 혈전색전증의 대표적 유형인 도관 관련 혈전증, 신장맥 혈전증, 간문맥 혈전증, 대뇌 정맥동 혈전증에 대해 자세히 살펴보고자 한다.

## 본론

### 1. 신생아 혈전색전증의 발생률

서론에서도 언급했듯이, 신생아기는 소아기에서 혈전색전증의 발생률이 가장 높은 연령군이지만, 신생아 혈전색전증의 발생률은 그 종류와 검사 방법 등에 따라 매우 다양하게 보고되고 있다. 독일 registry<sup>5)</sup>는 총 79예로 이는 출생아 10,000명당 0.51예의 발생률을 보였고, 총 97예를 보고한 캐나다 registry<sup>1)</sup>는 임상적으로 뚜렷한 증례가 신생아 중환자실 입원아 1,000명당 2.4예로 일반 성인 인구에서의 발생률과 거의 같았다. 네덜란드 registry<sup>3)</sup>는 99명(신생아 47명)이 등록되었으며, 소아 10,000명당 0.14예의 발생률을 보였다. 저자가 아는 한, 국내 소아에서의 발생률은 아직 보고된 바가 없다. 위의 세 가지 주요 registry 모두 남아에게 더 많이 발생한 신장맥 혈전증을 제외하고는 남

녀의 발생률이 비슷하였고, 신생아 정맥 혈전색전증의 약 90%가 중심정맥도관과 관련이 있었다.

### 2. 신생아 혈전색전증의 위험인자

신생아의 전응고(procoagulant)계, 항응고(anticoagulant)계, 섬유소용해(fibrinolytic)계는 각각 소아나 성인과는 다른 고유한 특징을 가지고 있다<sup>6)</sup>. 이러한 고유한 특징 때문에 신생아는 '상대적'인 전혈전성 상태에 놓여 있지만, 만삭이나 '상대적으로 건강한' 미숙아의 경우에는 자발적(spontaneous) 혈전증의 형성을 막아주는 다양한 요인들 때문에 혈전 형성이 어느 정도 억제되고 있다. 유전적 위험인자를 비롯한 다양한 후천적 위험인자에 의해 이 균형이 무너지게 되면, 신생아기에 혈전증이 발생할 위험이 증가하게 된다(Table 1)<sup>7,8)</sup>. 여러 연구를 종합해 볼 때, 신생아 혈전색전증의 대다수, 특히 도관과 관련이 없는 자발적 혈전증은 유전적 전혈전성 이상과 후천적인 여러 환경적 요인이 복합적으로 작용한 결과이다.

#### 1) 후천적 위험인자

신생아 중환자실의 신생아들은 제대동맥도관(umbilical artery catheter, UAC) 및 제대정맥도관(umbilical vein catheter, UVC)을 비롯해 여러 종류의 중심도관을 가지고 있는 경우가 많다. 이러한 다양한 중심도관들은 신생아 혈전색전증을 유발하는 가장 흔하고 중요한 후천적 위험인자이다<sup>4,6)</sup>. 한 대규모 전향적 연구에서, UAC나 UVC를 거치한 148명의 신생아

**Table 1.** Risk Factors for the Development of Neonatal Thromboembolism

Maternal risk factors	Delivery risk factors	Neonatal risk factors
Infertility and its treatment	Emergent cesarean section	Central catheters
Oligohydramnios	Severe bradycardia	Congenital heart disease
Thrombotic states during pregnancy	Instrumentation	Sepsis
Preeclampsia		Birth asphyxia
Diabetes		Respiratory distress
Chorioamnionitis		Dehydration
Prolonged rupture of membranes		Congenital nephrotic syndrome
Autoimmune disorders		Necrotizing enterocolitis
		Polycythemia
		Pulmonary Hypertension
		Prothrombotic Disorders
		Surgery
		ECMO
		Medications (steroids, heparin)

Abbreviation: ECMO, extracorporeal membrane oxygenator. Adopted from Saxonhouse and Manco-Johnson<sup>4)</sup>.

를 대상으로 초음파로 복부대동맥과 하대정맥에서 혈전을 선별적으로 검사하였을 때, UAC를 거치한 신생아의 32%에서 복부대동맥의 혈전이, UVC를 거치한 신생아의 4%에서 하대정맥의 혈전이 발견되었다. 복부대동맥의 혈전 발생과 관련된 유일한 위험인자는 UAC의 거치 기간 증가였다<sup>9)</sup>. 캐나다 및 네덜란드 registry에서 신장맥 혈전증을 제외한 도관 관련 혈전증은 각각 혈전색전증 발생의 89%와 94%를 차지하는 가장 중요한 위험 인자였다<sup>1,3)</sup>. 그 외에 수술을 필요로 하는 선천성 심기형, 호흡곤란 증후군, ECMO, 탈수, 패혈증, 심부전, 선천성 신증후군, 괴사성 장염, 적혈구 증가증, 폐동맥 고혈압, 주산기 가사, 스테로이드와 해파린과 같은 약물 등도 신생아기의 주요 후천적 위험 인자이다(Table 1)<sup>4,6)</sup>.

한편, 산모의 여러 임신성 합병증들과 혈전성향성(thrombophilia)도 신생아 혈전색전증 발생의 위험인자 중 하나이다(Table 1)<sup>4,6)</sup>. 현재 산모의 혈전성향성이나 산전 임신성 위험인자가 태어나 신생아의 혈전 발생에 끼치는 영향에 대한 연구 결과는 매우 부족하다. 현재로서는 태반의 경색(infarction)에 의한 혈전 형성이 가장 널리 추정되는 혈전 발생 기전이다. 임신 그 자체가 전혈전성 상태이고 임신이 진행됨에 따라 보다 더 혈전 형성 가능성은 높아진다. 이러한 산모의 전혈전성 상태에 더해 분만 전 후의 여러 추가적 위험인자들, 즉, 제왕절개, 전자간증, 임신성 당뇨병, 용모양막염, antiphospholipid 증후군 등에 의해 태어나 신생아의 혈전색전증 발생의 위험성이 보다 높아진다. 전자간증은 혈관내피세포의 혈액응고계를 활성화하고, 임신성 당뇨병은 산모의 혈관 손상을 유발해 태반 경색과 혈전 형성을 일으킨다. 용모양막염이 있으면 태반 혈관의 염증에 의해 국소 혈전이 형성되고 혈관 수축과 경색이 유발된다<sup>10)</sup>.

2) 유전적 위험인자

혈액응고 인자의 유전적 돌연변이는 혈액응고 억제인자의 결핍, 전응고 단백질의 과생산, 섬유소용해(fibrinolysis)의 이상, 혈관 내피의 손상 등을 통해 전혈전성 상태를 유발한다. 신생아 혈전색전증의 진단이 증가함에 따라 유전적 위험인자의 역할이 보다 중요해지고 있다. 최근에 신생아에서 많은 유전적 위험인자들이 혈전증의 위험성을 증가시킨다는 사실이 밝혀졌다(Table 2). 독일 registry는 신생아 혈전색전증의 20%에서 유전적 혈전성향성이 있다고 보고하였고<sup>5)</sup>, 자발적 정맥 혈전색전증이 있었던 소아를 대상으로 한 연구에서 301명 중 59%에서 단일 전혈전성 위험인자가, 21%에서 복합 전혈전성 위험인자가 발견되었다<sup>11)</sup>. 유전적 위험인자들은 소아에서 자발적 혈전증 뿐

**Table 2.** Inherited Prothrombotic Risk Factors

Common	Factor V <i>G1691A</i> gene mutation Factor II <i>G20210A</i> gene mutation Increased concentrations of apolipoprotein (a) Moderate hyperhomocysteinemia Homozygous C677T polymorphism in the <i>MTHFR</i> gene
Rare	Protein C deficiency Protein S deficiency Antithrombin deficiency Heparin cofactor II deficiency
Very rare	Dysfibrinogenemia Dys-/hypoplasminogenemia Homozygous homocystinuria
Probably inherited	Increased factor VIIIc, IX, or fibrinogen Decreased levels of factor XII

Abbreviation: MTHFR, methylene-tetrahydrofolate reductase. Adopted from Thornburg and Pipe<sup>6)</sup>.

아니라 도관 관련 혈전색전증의 발생에도 중요한 역할을 하였다<sup>12)</sup>. 하지만 이러한 유전적 위험인자는 인종에 따라 그 발생 빈도의 차이가 매우 큰데, 한국을 비롯한 동양인에서는 매우 드물게 발견되며, 특히 소아에서의 연구 결과는 거의 없다.

(1) 응고인자의 이상

활성화 protein C에 대한 유전적 저항성은 정맥 혈전색전증의 가장 흔한 유전적 위험인자로 알려졌고, 백인의 경우 그 90% 이상은 Factor V 유전자의 돌연변이(FV Leiden, G1691A, R506Q)에 의해 유발된다. Factor V 유전자의 돌연변이, 즉 G1691A는 뉴클레오티드 506번 부위의 arginine (R)을 glutamine (Q)로 대체한다(R506Q). 이에 따라 factor V의 변이형(FVa:Q506)은 정상형(FVa:R506)보다 활성화 protein C에 의해 더욱 천천히 분해되어 과응고 경향을 보이게 된다. 결과적으로 정맥 혈전증의 상대 위험도가 이형접합체의 경우는 6-8배, 동형접합체의 경우는 80배 정도 증가하게 된다<sup>13-16)</sup>. Factor V Leiden 돌연변이는 현재까지 알려진 혈전증의 가장 흔한 유전적 위험인자로서, 백인에서의 유병율이 4-6%에 달하지만 동양인에서는 매우 드물거나 보고되지 않았다<sup>8, 15, 17)</sup>. 성인 심부 정맥 혈전증 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 환자의 27%가 활성화 protein C에 대한 저항성을 보였으나 factor V Leiden 돌연변이는 발견되지 않았다<sup>17)</sup>. 소아의 도관 관련 혈전증에서는 factor V Leiden 돌연변이가 전체의 7%로 유전적 위험인자 중 가장 흔했고<sup>12)</sup>, 최근 자발적 정맥 혈전색전증으로 진단된 소아를 대상으로 한 연구에서도 factor V Leiden 돌연변이가 전체

의 29%로 유전적 위험인자 중 가장 많은 부분을 차지하였다<sup>11</sup>. 백인의 경우 1-2%의 유병률을 보이는 prothrombin (factor II) 유전자의 promotor sequence에서의 G20210A 돌연변이는 prothrombin의 혈중 농도를 15-30%까지 증가시켜, thrombin 생성을 의미있게 증가시켰다<sup>18, 19</sup>. 소아의 정맥 혈전증에서 G20210A 돌연변이가 4.2%에서 발견되어 정상 대조군의 1.1%에 비해 유의하게 높았다<sup>19</sup>. 앞의 두 종류의 유전적 이상은 신생아에서 중등도의 혈전색전증을 유발한다.

(2) 혈액응고 억제제의 이상

중요한 혈액응고 조절 단백질인 protein C, protein S, antithrombin 결핍은 상대적으로 덜 흔하지만, 보다 강력한 유전적 전혈전성 위험인자이다. 특히 동형접합(homozygous) 또는 복합이형접합(compound heterozygous) protein C, protein S, 또는 antithrombin III 결핍은 전격성 자반증(purpura fulminans)과 같은 심각한 질환을 유발할 수 있다<sup>13, 20</sup>. Protein C와 보조인자인 protein S, factor V가 protein C system에 포함된다. Thrombin은 혈관내피세포 표면에서 thrombomodulin과 결합하여 protein C를 활성화 protein C로 전환한다. 활성화 protein C는 활성화 factor V와 VIII를 불활성화한다. Protein C나 S의 결핍, 양적 결핍을 유발하는 유전적 돌연변이는 역시 정맥 혈전색전증의 증가를 유발할 수 있다<sup>16, 21</sup>. 한편, antithrombin은 혈관내피세포의 heparin sulfate에 결합하여 thrombin과 활성화 factor IX, X, XI을 억제한다. Antithrombin 생성 결핍을 유발하는 유전적 돌연변이도 마찬가지로 혈전색전증의 위험도를 증가시킬 수 있다<sup>6</sup>.

(3) 대사 이상

Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 유전자 돌연변이(MTHFR C677T 및 A1298C)는 homocysteine을 methionine으로 바꾸는데 필요한 remethylation의 장애를 유도하여 hyperhomocysteinemia을 일으켜 혈관내피세포의 손상을 유발한다. 미국인의 유병률은 약 9% 정도로 추정되지만 인종에 따라 차이가 커서 흑인이나 동양인보다는 백인에게 훨씬 많다<sup>4</sup>. 이 돌연변이로 인해 증가된 homocysteine은 미숙아의 혈관 질환과 동맥 혈전증을 증가시킨다는 의심은 있지만<sup>22</sup>, MTHFR 유전자 돌연변이와 소아의 혈전증 사이의 연관성에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다<sup>16, 23</sup>. 한편, lipoprotein (Lp)(a)은 plasminogen과 구조적으로 유사해서 섬유소용해를 경쟁적으로 억제할 것으로 추정된다. 30 mg/dL 이상의 lipoprotein (a) 농도 상승이 독일 소아에서 동맥과 정맥 혈전증의 위험인자임이 밝혀졌지만<sup>24, 25</sup>, 여전히 독일 외에 다른 나라 사람에게 적

용될 수 있을지는 의문이다<sup>26</sup>.

(4) 기타

Lupus anticoagulant, anticardiolipin 항체, anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein-I 항체와 같은 모체antiphospholipid 항체는 태반을 통해 전달되어 출생 후 신생아 혈전증의 원인이 될 수도 있다<sup>4</sup>. 후천적 위험인자 없이 의미 있는 혈전증이 생긴 신생아는 이러한 항체들에 대한 검사를 함께 시행해야 하고, antiphospholipid 항체의 병력을 가진 산모에게서 태어난 신생아는 혈전증의 증상이 나타나는지 주의 깊게 관찰할 필요가 있다<sup>27</sup>. Dysfibrinogenemia, hypo 및 dysplasminogenemia, heparin cofactor II 결핍증과 같은 다른 유전적 이상 질환들도 정맥 혈전증의 발생과 관련되어 있지만, 신생아 혈전증에서의 역할은 아직 확실하지 않다<sup>6</sup>.

3. 증상이 있는 신생아 혈전증의 평가

신생아에서 임상적으로 의미 있는 혈전증에 대한 적절한 평가 방법은 아직 확실히 정립되어 있지 않다. 현재 제시되는 대부

**Table 3.** Laboratory Evaluation for Suspected Prothrombotic Disorder

	Collection tube
Initial laboratory testing*	
Antiphospholipid antibody panel	Citrated plasma
Anticardiolipin and lupus anticoagulant (IgG, IgM)	
Fibrinogen	Citrated plasma
Protein C activity	Citrated plasma
Protein S activity	
Antithrombin (activity assay)	
Factor V Leiden <sup>†</sup>	EDTA
Prothrombin G <sup>†</sup>	
MTHFR <sup>†</sup>	
Homocysteine	Citrated plasma
Lipoprotein (a)	
Additional laboratory testing <sup>‡</sup>	
FVIII activity	Citrated plasma
FXII activity	
Factor IX activity	
Factor XI activity	
Plasminogen activity	
Heparin cofactor II	

Abbreviations: EDTA, ethylenediamine tetraacetic acid; MTHFR, methylene-tetrahydrofolate reductase.

\*The following is performed if other acquired risk factors are present.

<sup>†</sup>DNA-based assays.

<sup>‡</sup>The following is performed if other acquired risk factors are not present. Adopted from Manco-Johnson et al.<sup>28</sup>.

분의 권고 사항은 증례 보고, 코호트 연구, 전문가 의견 등에 바탕을 두고 있고, 많은 부분이 연장아나 성인에서의 연구결과를 끌어다 적용한 것이다<sup>20)</sup>. 신생아에서 임상적으로 의미 있는 혈전증이 발생하였을 때, 유전적 전혈전성 이상을 발견하기 위해서는 자세히 가족력을 알아보는 것이 중요하다. 다발성 자연유산, 미숙아 분만 등 임신력 또는 분만력에 대한 정보가 유전적 위험인자에 대한 중요한 증거가 될 수도 있다(Table 1). 최근의 여러 연구 성과를 토대로 'Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis'에서는 위험인자에 관계없이 출생 후 의미 있는 혈전색전증을 보이는 소아 환자는 유전적 전혈전성 이상의 발견을 위해 Table 3에서 제시한 항목들을 검사하기를 권고하였다<sup>28)</sup>. 하지만 혈전색전증의 발생 빈도가 상대적으로 낮고 유전적 위험인자의 빈도가 거의 알려지지 않은 우리나라에서 이러한 가이드라인을 그대로 적용하기는 매우 어렵다. 이 가이드라인에서는 다른 후천적 위험인자가 없다면 보다 더 추가적인 검사를 시행할 것을 권고하고 있다. 또, 임상 증상, 가족력, 또는 증상 발생 시기에 따라 검사 항목을 추가하거나 제외할 수 있다. 혈전증이 발견되면 수일 내에 검사를 시행하는 것이 좋고 검사 항목에서 protein-based assay는 생후 3-6개월에 반복해서 검사해야 명확한 진단이 가능하다<sup>29)</sup>. 항응고제 치료를 미리 했다면, protein-based assay는 치료를 중단한 후 14-30일 후에 시행하는 것이 좋다. DNA-based assay는 치료 방법에 의해 영향을 받지 않으므로 급성기에 검사한다면 믿을 만하다<sup>29)</sup>. Lipoprotein (a) 농도는 생후 첫째 동안 증가하는 경향이 있으므로, 특히 백인에서 그 농도가 낮게 나온다면 8-12개월 후에 재검을 하도록 한다<sup>24, 25, 29)</sup>. 검사를 시행하는데 가장 큰 문제점은 많은 양의 혈액이 필요하다는 것이다. 이는 특히 미숙아나 빈혈이 있는 영아에서 큰 문제이다. 따라서 혈전증 검사는 혈전증에 대한 경험이 많은 검사기관이나 의료기관에 의뢰를 하는 것이 좋다.

#### 4. 신생아 도관 관련 혈전증

##### 1) 정맥 혈전증

중심정맥도관의 도입은 신생아의 치료 성적을 향상시키는데 기여하였지만, 한편으로는 이로 인해 혈전의 위험성도 크게 증가하였다. 중심정맥도관에 의한 혈관 벽의 손상 및 혈류 차단, 혈관내피세포를 손상시키는 물질의 주입, 혈전이 생기기 쉬운 도관의 재질 등이 모두 혈전증을 유발하는 요인이 된다<sup>8)</sup>. 신생

아 중심정맥도관 중 혈전증을 유발하는 가장 대표적인 도관은 UVC이다. UVC의 주요 합병증의 하나는 간문맥 혈전증(portal vein thrombosis)이다. 최근 한 연구에서 UVC가 거치된 28명의 신생아 중 6명(21%)에서 하대정맥(4명)과 간문맥(2명)에 혈전이 생겼다. 혈전은 도관 제거 후에 발견되었고, 모두 무증상이었으며, 치료를 받은 경우는 없었다. 전혈전성 유전자의 돌연변이는 20% 정도에서 발견되었으나 UVC 관련 혈전증의 위험도를 증가시키지는 않은 것으로 분석되었다<sup>30)</sup>. 한편, 부검 연구에서는 UVC가 거치된 채 죽은 환자의 20-65%가 혈전증의 현미경적 증거가 발견되었다<sup>31-33)</sup>. UVC 관련 혈전증의 증상으로는 지속적 감염, 지속적 혈소판 감소증, UVC 기능 이상 등이 있다. UVC 관련 혈전증을 최소화하려면 가능한 짧게 사용하고 신속하게 제거하는 것이 중요하다. 도관 관련 감염증 예방에 대한 권고사항이기는 하나, 'Centers for Disease Control and Prevention'에서는 UVC의 사용을 총 14일로 제한하기를 권고한다<sup>34)</sup>. UVC를 장기간 사용(~28일)한 군과 단기간 사용(7-10일) 후 말초중심정맥관(PCVC)으로 교체한 군을 비교한 무작위 연구에서, 단기간 사용군과 장기간 사용군의 혈전 발생률은 각각 9%와 13%였다<sup>35)</sup>. 발생률의 통계적 차이는 없었지만 UVC를 가능한 짧은 시간 사용하였을 때 전체 혈전과 증상이 있는 혈전의 발생률이 낮았다. 한편, Narang 등<sup>36)</sup>은 극소 저출생 체중아를 대상으로 한 최근 연구에서 생후 첫 주에 55% 이상의 헤마토크릿 상승이 UVC 관련 혈전증의 발생과 독립적인 연관성이 있다고 하였다. 정맥 혈전색전증을 진단하는데 가장 좋은 방법은 정맥조영술이지만, 신생아, 특히 미숙아에게는 정맥을 확보하기가 어렵고, 낮은 사구체투과율 등으로 인해 시행이 매우 어렵다<sup>37)</sup>. 따라서 신생아에서는 도플러 초음파가 정맥 혈전증을 진단하는 가장 널리 사용되는 안전한 진단 방법이다. 정맥 혈전색전증의 장기 합병증으로는 피부 측부순환의 만성적 정맥폐쇄, 유미흉, 간문맥 고혈압, 혈전 후 증후군(postthrombotic syndrome) 등이 있다. 신생아기에 혈전증을 보였던 혈전 후 증후군을 나타내는 소아가 증가하고 있는데, 그 발생률이 7-12%에 이른다<sup>37)</sup>. 혈전 후 증후군의 증상은 만성 부종, 피부색 변화, 상처 회복 지연, 조직 생존력 저하, 통증, 사지 기능 제한 등이 있다<sup>38)</sup>. 중심정맥도관 관련 정맥 혈전증이 의심되거나 확진이 되면 즉각 도관을 제거해야 하지만, 색전증의 위험 때문에 항응고제 치료를 시작 후 3-5일 후에 제거하기를 권고한다. 우선적인 항응고제 치료나 방사선편적 모니터링과 함께 보존적 치료가 추천되지만, 보존적 치료를 하는 동안 혈전이 확대되면 6주에서 3개월까지 unfractionated heparin (UFH)이나 low-molecular-weight

heparin (LMWH)으로 항응고제 치료를 하는 것이 추천된다. 혈전용해술(thrombolytic therapy)은 장기와 사지에 심각한 손상을 줄 수 있는 주요 혈관 폐쇄를 보이는 신생아 정맥 혈전색전증에만 시행되는 것이 좋다<sup>20)</sup>.

## 2) 동맥 혈전증

신생아 동맥 혈전증은 모든 신생아 혈전색전증의 거의 50%를 차지하고 그 90%는 동맥 내에 설치한 도관에 의해 발생하는데, 주로 UAC, 말초동맥도관, 대퇴동맥도관 등이 원인이다<sup>6, 37)</sup>. 최근 Turebylu 등<sup>30)</sup>은 UAC가 거치된 신생아 47명 중 23%에서 동맥 혈전증이 발생하여 UVC에서의 발생률과 비슷하였고, 치료를 요하거나 증상을 보인 경우는 없었다고 하였다. UAC 관련 혈전증은 진단 방법에 따라 그 발생률이 크게 다르다. 단지 증상이 있는 혈전증을 대상으로 한 연구에서는 발생률이 1-3%에 불과했지만, 초음파나 혈관조영술을 이용한 연구에서는 14-35% 및 64%에 각각 달했고, 부검을 한 경우에는 9-28%였다<sup>40)</sup>. 급성 혈전증을 시사하는 소견은 도관 기능 이상, 사지의 창백이나 청색증, 지속적 혈소판 감소증, 패혈증 등이 있고, UAC에 의한 혈전증의 초기 합병증은 장간막 경색증, 고혈압, 신기능 이상 또는 신부전, 사지 손실, 울혈성 신부전 등이 있다<sup>6)</sup>. 최근 Cochrane review는 UAC의 끝이 대동맥 분기점 바로 위에 위치하였을 때(저위, lower position)보다 횡격막 위에 위치하였을 때(고위, high position)에 임상적으로 명백한 허혈성 합병증과 대동맥 혈전증의 발생이 줄었고<sup>39)</sup>, 도관의 끝에 구멍이 있는 경우가 옆에 구멍이 있는 경우에 비해 대동맥 혈전증이 크게 감소하였으며<sup>40)</sup>, UAC를 통한 저용량(0.25 units/mL)의 지속적 heparin 주입이 혈전증의 위험을 줄이지는 않았으나 도관이 막히는 것을 줄여주어 도관 유지에 도움이 됨을 밝혔다<sup>41)</sup>. 심초음파상 대동맥 축착이나 좌심실 유출을 제한하는 다른 심장질환의 증거가 없이 사지가 차고 얼룩이 졌거나 맥박 감소를 보인다면 동맥 혈전증의 가능성을 염두에 두어야 한다. 동맥 도관 관련 혈전증을 진단하는 가장 민감한 방법은 혈관조영술이지만, 일반적으로 연장이나 성인에서만 시행되고 신생아에서는 도플러 초음파가 주로 이용된다<sup>37)</sup>. UAC를 잘 유지하기 위해서 UAC를 통한 저용량의 UFH (heparin 농도 0.25-1 U/mL)를 예방적, 지속적으로 주입할 것이 추천된다. UAC 관련 혈전증을 보이는 신생아 치료의 현재 권고 사항은 UAC의 신속한 제거와 더불어 적어도 10일간 UFH나 LMWH와 같은 항응고제를 투여하는 것이다. 생명, 사지 또는 장기에 심각한 손상을 줄 것으로 보이는 UAC 관련 혈전증의 치료를 위해서는 rTPA를 이용한 혈전용해

술이 추천된다. 만약 혈전용해술이 금기라면 수술적 혈전제거술이 필요하다. 앞서도 언급했지만, 혈전증을 줄이기 위해서는 UAC의 끝은 저위보다는 고위에 두는 것이 좋다. 한편, 말초동맥도관이 거치된 소아의 경우, 도관을 통해 UFH (5 U/mL at 1 mL/h)를 예방적, 지속적으로 주입할 것이 권고된다. 소아에서 말초동맥도관 관련 혈전색전증이 발생할 경우, 즉시 도관을 제거하고 UFH로 항응고제 치료를 하도록 한다. 필요시에는 혈전용해술이나 수술적 혈전제거술을 할 수도 있다<sup>20)</sup>.

## 5. 신생아 주요 정맥 혈전증

### 1) 신정맥 혈전증

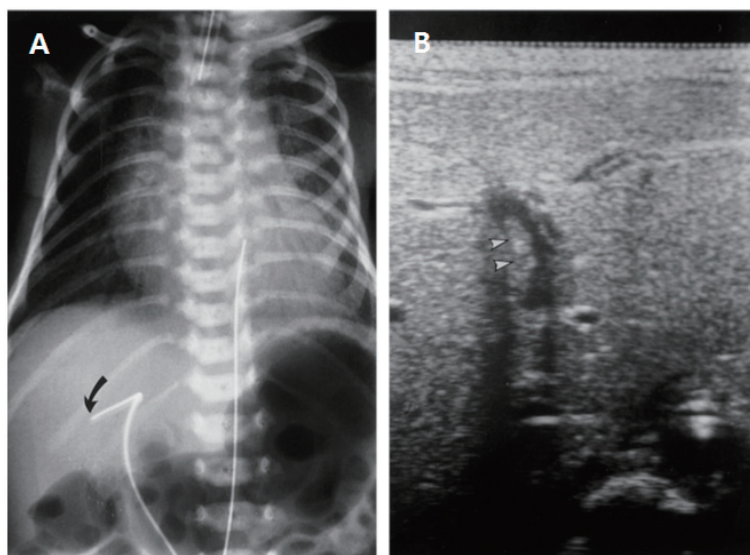
신정맥 혈전증(renal vein thrombosis)은 신생아기의 가장 흔한 자발적(비 도관 관련) 혈전색전증이다. 캐나다 registry에 의하면 신생아 중환자실 입원아 1,000명 당 0.5명 꼴로 발생하고, 신생아 혈전색전증의 약 20%를 차지하며, 전체 신정맥 혈전증의 65%가 신생아기에 발생한다<sup>1)</sup>. 최근에 271명의 신정맥 혈전증 환자를 분석한 Lau 등<sup>42)</sup>의 연구에 의하면, 남아가 67%로 보다 많았고, 70%가 편측성이었으며, 편측성 중 64%가 좌측 신장을 침범하였다. 또, 재태기간이 36주 미만인 미숙아가 29%의 빈도로 유의하게 많은 비중을 차지하였다. 신정맥 혈전증의 주요 증상은 육안적 혈뇨, 복부 종괴 촉진, 혈소판 감소증 등으로 이 고전적인 3주징이 각각 환자의 약 반에서 관찰되었는데, 초기에는 증상이 없는 경우가 많았다. 위험인자로는 주산기 가사, 탈수, 산모 당뇨병, 쇼크, 적혈구 증가증, 선천성 심질환, 탈수, 패혈증 등이 있었다. 신정맥 혈전증의 급성 합병증으로는 부신 출혈, 하대정맥으로의 혈전 확장, 신부전, 고혈압 등이 있었는데, 이 중 하대정맥 침범과 부신 출혈은 각각 44%, 14%에서 발생하였다. 신정맥 혈전증에 대한 신장의 병태생리학적 반응은 신정맥 폐쇄의 정도, 혈전의 범위, 측부순환의 형성여부 등에 의존한다. 급성 혈전 형성 후 이환된 신장은 완전 회복부터 기능을 하지 못하는 신장 위축, 만성 신부전, 신혈관 고혈압, 신세뇨관 기능 이상 등에 의한 신기능 저하 등 다양한 경과를 밟는다. 전체의 3%에서 만성 신부전으로 인해 혈액투석이나 신장이식이 필요하였고, 추적 검사가 시행되었던 환자 중 19%에서는 만성적인 고혈압이 관찰되었다<sup>42)</sup>. 캐나다 registry에 의하면 혈전색전증을 보이는 소아의 사망률이 5%로 보고된 것에 비해<sup>1)</sup>, 신정맥 혈전증의 사망률은 3.3%로 보다 낮았고, 신장이 원인이 아닌 동반된 내과적 문제가 사망 요인이었다<sup>42)</sup>. 유전적 전혈전성 위험인자는 전체의 43-67%에서 발견되어 다른 혈전색전증에

비해 그 비중이 높았다<sup>42-44</sup>). 따라서 신장맥 혈전증이 있는 경우에는 적극적으로 유전적 전혈전성 위험인자에 대한 검사를 시행하는 것이 바람직하다<sup>4</sup>). 신장맥 혈전증의 진단은 대개 도플러 초음파로 이루어진다. 신장맥 혈전증을 시사하는 초음파 소견은 cortico-medullary differentiation의 약화나 소실, 신장 크기 및 에코 증가 등이다. 도플러 초음파는 신장 내 정맥이나 신장맥 혈류의 소실, 이완기 신장 내 동맥 혈류의 역전 현상을 특징적으로 보여준다. 초음파는 신장맥 혈전증의 예후를 예측하는데 도움이 되기도 한다. Winyard 등<sup>45</sup>은 신장의 길이와 예후 사이에 음의 상관관계가 있음을 보고하였다. 신장맥 혈전증의 잘 알려진 후유증인 신장 반흔과 신장 위축은 방사성핵종스캔으로 진단될 수 있다. 전향적 대조군 연구가 아직 이루어지지 않아 현재까지 치료를 위한 근거 중심의 가이드라인은 없다. 또한, 치료에도 불구하고 대부분의 신장맥 혈전증에서 신조직 손상이 일어나기 때문에 치료 효과에 대해 논란의 여지가 많다. 하대정맥으로의 확장이나 신손상이 없는 경우, 또는 편측성의 경우에는 혈전 확장에 대한 모니터링과 함께 보존적 치료를 시행하거나, 3개월 동안 UFH이나 LMWH로 항응고제 치료를 시행한다. 하대정맥으로 확장된 편측성 신장맥 혈전증은 3개월간 항응고제 치료를 하기를 권고한다. 최근에는 UFH보다는 LMWH의 사용이 일반화되는 추세이다. 신부전이 동반된 양측성 신장맥 혈전증의 경우에는 UFH를 이용한 항응고제 치료와

함께 tPA로 혈전용해술을 한 후에 UFH나 LMWH로 항응고제 치료를 할 것을 권고한다<sup>20</sup>). Lau 등<sup>42</sup>에 의하면 전체 환자의 40%가 보존적 치료만 하였고, 항응고제 치료만 한 경우는 42%였다. 항응고제 치료를 한 경우와 보존적 치료를 한 경우, 각각 75%와 73%에서 마지막 추적 검사 상 신장 위축이 발견되어 보존적 치료와 항응고제 치료 사이에 치료 성적의 차이가 없었다. 결론적으로 신생아 신장맥 혈전증은 종종 비가역적인 신장 손상을 유발하고, 항응고제 치료가 장기 예후에 영향을 주는 것 같지는 않다<sup>42</sup>).

## 2) 간문맥 혈전증

신생아 간문맥 혈전증(portal vein thrombosis)은 소아 후기 간문맥 고혈압과 위장관 출혈의 주요 원인이다. UVC는 간문맥 혈전증의 주요 위험인자로, UVC가 거치된 신생아에서 간문맥 혈전증의 발생률은 1.3-43%로 매우 다양하다(Fig. 1)<sup>46</sup>). 이러한 큰 차이는 간문맥 혈전증의 연구 방법과 검사 시기의 차이 때문이라고 생각된다. 또, 간문맥 혈전증은 초기에 저절로 소실되거나 임상적 증상이 없는 경우가 많아 진단이 어렵다. Morag 등<sup>47</sup>은 단일 신생아 중환자실에 입원한 신생아를 대상으로 한 연구에서 신생아 3,626명 중 133명에서 간문맥 혈전증이 진단되었다고 보고하였다. UVC 삽입은 133명 중 73%에서 이루어졌고, 그 중 54%에서 도관의 끝이 적당한 위치에 놓여있지 않았다.



**Fig. 1.** Portal vein thrombosis associated with catheter malposition. (A) Infantogram showed the umbilical venous catheter (arrow) inserted into the portal vein from the umbilicoportal confluence. (B) Ultrasonography obtained after catheter removal showed a partial thrombus (arrowheads) attached to the wall of the left portal vein. Adopted from Kim et al.<sup>46</sup>.

또한 다른 여러 연구에서도 UVC의 긴 사용 기간과 도관 끝의 부적절한 위치가 간문맥 혈전증의 발생률과 상관관계를 가진다는 사실이 밝혀졌다<sup>46, 48</sup>. 그 외에 제대 외상과 제대염, 저산소혈증, 패혈증, 선천 기형, 임신성 당뇨 등도 간문맥 혈전증의 위험 인자로 알려졌다. 신생아 간문맥 혈전증에서 유전적 전혈전성 위험인자의 역할에 대해서는 현재 연구 중이다. 간문맥 혈전증의 진단은 주로 초음파 검사로 이루어지는데 대개 우연히 발견된다. 초음파 검사를 하게 된 이유는 선천성 기형, 혈소판 감소증, 복부 팽만, 패혈증 등의 순이었고, 그 외에도 간효소치 상승, 고혈압, UVC 위치 확인, 간비 비대 등이 있었다<sup>47</sup>. 초음파 검사상 간비대가 동반되는 간문맥의 해면상 변형(cavernous transformation)과 간문맥 혈류의 역전 현상이 폐쇄성 간문맥 혈전증의 주요 소견이다<sup>37</sup>. UVC가 거치된 100명의 신생아를 대상으로 한 국내 한 센터에서의 전향적 연구에서는, 100명 중 43명(43%)의 무증상 간문맥 혈전증이 초음파를 통해 진단되었는데, 이 중 56%가 나중에 완전 혹은 부분 소실되었다. 또한 간문맥 혈전증이 심한 경우이거나 UVC 끝이 저위나 간 내에 위치한 경우에 간문맥 고혈압이나 간엽 위축으로 진행된 경우가 더 많았다<sup>46</sup>. 간문맥 고혈압은 간문맥 혈전증의 가장 심각한 장기 합병증이다. Alvarez 등<sup>49</sup>은 간문맥 고혈압이 급성기 이후 평균 5.7년이 지나서야 진단되므로 간문맥 혈전증이 있는 경우 장기간 추적관찰하는 것이 중요하다고 하였다. 여러 연구 결과를 종합해 볼 때, 무증상 간문맥 혈전증의 자연 소실이 상대적으로 흔하지만, 무증상 환자에서도 시간이 지나면 간문맥 고혈압이 발생할 수 있으므로 일단 간문맥 혈전증이 발견되면 주의 깊게 추적 관찰하는 것이 중요하다<sup>37</sup>. 치료는 UVC 제거와 항응고제 투여이나, 항응고제 치료가 경과에 큰 효과를 보이지 못했다는 보고도 있었다<sup>47</sup>.

3) 대뇌 정맥동 혈전증

신생아 대뇌 정맥동 혈전증(cerebral sinovenous thrombosis)은 흔하지는 않지만 질환에 대한 인식이 증가하고 신경영상학적 기술이 발달하면서 진단이 늘고 있다. 뇌 정맥혈은 정맥과 정맥동의 네트워크를 통해 배출된다. 정맥동은 뇌 외부의 표면에 단단히 결합되어 고정되어 있고, 판막이 없으므로 정맥혈의 배출이 피동적으로 이루어지고 전신 혈압의 변화에 능동적으로 반응하지 못한다. 앉거나 서있는 자세에서는 중력의 효과로 어느 정도 보상이 되지만, 이 자세는 신생아에게는 흔하지 않다. DeVeber 등<sup>50</sup>이 소아 160명을 대상으로 대뇌 정맥동 혈전증에 대한 대규모 전향적 연구를 한 결과, 대뇌 정맥동 혈전증

의 발생률은 매년 소아 100,000명당 0.67명이었고, 신생아가 전체 소아의 43%로 가장 많이 이환되는 연령군이었다. 이러한 발생률은 이 병이 잘 알려지지 않은 점, 여러 복합적 요인에 의한 방사선학적 진단의 어려움, 비특이적 임상 증상 등의 여러 이유로 저평가된 것일 가능성이 많다. 대뇌 정맥동 혈전증을 보이는 소아의 90%는 저산소증, 조기양막파수, 산모 감염, 태반 박리, 임신성 당뇨, 탈수 등의 선행 요인을 가지고 있었고, 16%는 다발성 요인을 가지고 있었다<sup>51</sup>. 대뇌 정맥동 혈전증을 보이는 신생아의 16%가 감염 등 두경부의 질환을, 84%가 탈수, 주산기 합병증, 세균성 감염 등 급성 전신 질환을 가지고 있었다<sup>50</sup>. 전혈전성 이상이 신생아에서 대뇌 정맥동 혈전증의 발생에 관여할 것이라고 생각되나, 유발요인인지, 아니면 단순한 관련 인자인지는 아직 확실하지 않다. 소아 전체에서는 32%에서, 신생아에서는 20%에서 전혈전성 이상이 발견되었는데, anticardiolipin 항체가 가장 흔한 후천적 이상이었고, factor V Leiden 돌연변이가 가장 흔한 유전적 이상이였다<sup>50</sup>. 상부 시상 정맥동(superior sagittal sinus)(62%)과 외측 정맥동(lateral sinus)(39%)이 가장 흔하게 침범되는 정맥동이었으며, 49%에서는 다발성 정맥동 침범을 보였다(Fig. 2)<sup>50</sup>. 대뇌 정맥동 혈전증의 주요 임상 증상은 경련, 발열, 기면 등이 있다<sup>50, 51</sup>. 경련은 2/3에서 발생하며 다양한 양상으로 나타난다<sup>50, 52</sup>. 신생아는 소아에서보다 경련의 빈도가 유의하게 많았고(71% vs. 48%), 의식수준 저하

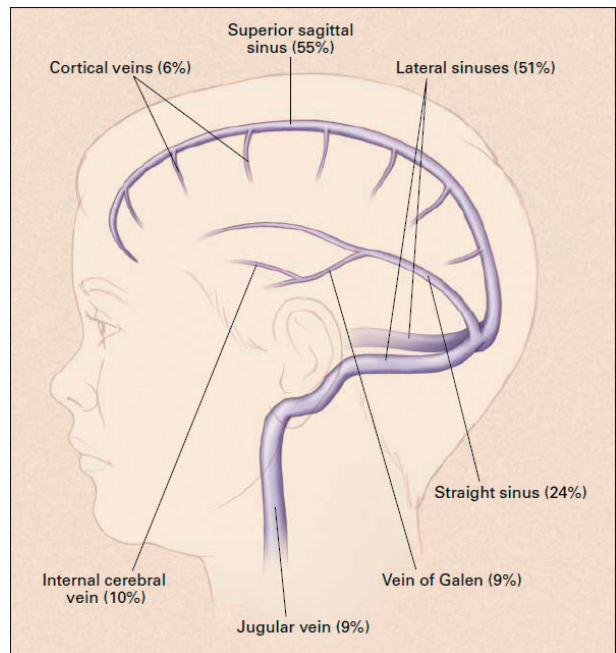


Fig. 2. Lateral view of the cerebral sinovenous system is shown, with the relative frequency of sinovenous thrombosis in children presented in parentheses. Adopted from DeVeber et al.<sup>50</sup>.



와 같은 미만성 신경학적 증상, 반신마비나 뇌신경 마비 같은 국소 신경학적 증상이 다소 적었다. 신생아의 58%에서 의식 수준 저하 및 jittery movement 등 미만성 신경학적 증상이, 29%에서 국소 신경학적 증상이 나타났다<sup>50</sup>. 뇌실내 출혈을 보인 재태 기간 36주 이상의 신생아 29명 중 9명(31%)에서 대뇌 정맥동 혈전증이 발견되었고, 시상 출혈이 있는 경우 대뇌 정맥동 혈전증의 빈도가 유의하게 높았다<sup>53</sup>. 만삭아에서 원인을 미상의 뇌실내 출혈이나 후기 조산아에서 늦게 발병하는 뇌실내 출혈이 있는 경우 대뇌 정맥동 혈전증을 의심해보아야 한다. 진단은 정맥조영술과 diffusion MRI가 가장 효과적이다. 신생아 대뇌 정맥동 혈전증의 경과를 매우 다양하고, 장기 신경학적 예후는 아직 명확하지 않다. 소아 및 신생아를 대상으로 사망률을 조사한 14개 연구에서 그 사망률은 2%에서 12%까지 다양하게 보고되고 있고, 신경학적 예후도 다양하다<sup>51</sup>. 최근에 42명의 신생아를 대상으로 한 Fitzgerald 등<sup>54</sup>의 연구에서는 정중 연령 2세에 마지막 추적 관찰을 한 결과, 33%가 경증, 44%가 중등증 및 중증의 신경학적 이상이 있었다. 또한 59%가 인지기능 이상, 67%가 운동기능 이상, 41%가 간질을 보였다. 가장 최근에 Berfelo 등<sup>55</sup>이 52명의 신생아를 대상으로 정중 연령 19개월에 추적 관찰한 연구에 의하면, 사망률은 19%로 매우 높았고, 중등증 및 중증 신경학적 이상은 각각 29%, 19%에 이르렀다. 'American College of Chest Physicians'에 의한 치료 가이드라인에 의하면, 심각한 대뇌내 출혈이 없는 신생아에서만 초기에 항응고제 치료를 하고, 이어서 적어도 6주 이상 3개월 이내로 LMWH나 vitamine K antagonist를 투여한다. 대뇌 정맥동 혈전증에 의한 심각한 대뇌내 출혈이 있는 경우에는 5-7일째에 혈전증에 대한 방사선학적 모니터링과 보존적 치료를 하고, 항응고제 투여는 혈전증이 확증되는 경우에만 시작한다. 수술은 수두증이 있거나 중피 효과를 보이는 큰 대뇌내 혈종이 있는 경우에만 시행한다<sup>20</sup>.

## 결론

신생아 혈전색전증은 희귀한 질환이지만 임상적 중요성을 고려하여 적극적으로 의심하고 진단하는 것이 중요하다. 서구에서 최근에 많은 연구 결과가 나오고 있지만 신생아 혈전색전증의 유전적 위험인자 및 진단과 치료에 대한 연구는 아직 부족하다. 특히 신생아 혈전색전증에 대한 국내의 연구 성과는 매우 미미하다. 현재 서구의 선별 검사 가이드라인이 있지만, 아직 국내에서 신생아 혈전색전증의 역학적 특징 및 유전적 위험인자에

대한 연구 결과가 거의 없는 상황에서 이 가이드라인을 그대로 적용하기는 어렵다. 향후 국내에서도 다기관 공동 연구를 통해 국내 신생아 혈전색전증의 역학적 특징 및 유전적 위험인자 등에 대한 데이터베이스를 구축하고, 이를 바탕으로 국내 상황에 맞는 진단 방법을 고안해 나갈 필요가 있을 것으로 생각된다.

## References

- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-43.
- Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:341-56.
- van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasig RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
- Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol* 2009;33:52-65.
- Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F163-7.
- Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:198-206.
- Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res* 2005;115 (suppl 1):55-63.
- Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of postnatal thromboses. *J Perinatol* 2009;29:467-78.
- Boo NY, Wong NC, Zulkifli SS, Lye MS. Risk factors associated with umbilical vascular catheter-associated thrombosis in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35:460-5.
- Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res* 2009;123:805-9.
- Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858-62.
- Nowak-Göttl U, Dübbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 1997;131:608-12.
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342:1503-6.
- Dahlbäck B, Hillarp A, Rosen S, Zöller B. Resistance to activated protein C, the FV:Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol* 1996;72:166-76.
- Zöller B, Hillarp A, Berntorp E, Dahlbäck B. Activated protein C

- resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu Rev Med* 1997;48:45-58.
- 16) Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:86-96.
  - 17) Kim TW, Kim WK, Lee JH, Kim SB, Kim SW, Suh C, et al. Low prevalence of activated protein C resistance and coagulation factor V Arg506 to Gln mutation among Korean patients with deep vein thrombosis. *J Korean Med Sci* 1998;13:587-90.
  - 18) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
  - 19) Junker R, Koch HG, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2568-72.
  - 20) Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:887S-968S.
  - 21) Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1026-33.
  - 22) Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:872-84.
  - 23) Rook JL, Nugent DJ, Young G. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:590-3.
  - 24) Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94:3678-82.
  - 25) Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999;100:743-8.
  - 26) Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003;1:915-21.
  - 27) Boffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus* 2007;16:634-41.
  - 28) Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002;88:155-6.
  - 29) Nowak-Göttl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Sträter R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:269-74.
  - 30) Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol* 2007;27:490-5.
  - 31) Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984;11:461-88.
  - 32) Khilnani P, Goldstein B, Todres ID. Double lumen umbilical venous catheters in critically ill neonates: a randomized prospective study. *Crit Care Med* 1991;19:1348-51.
  - 33) Tanke RB, van Megen R, Daniëls O. Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit. *Angiology* 1994;45:477-80.
  - 34) O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. *Pediatrics* 2002;110:e51.
  - 35) Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D'Angio CT. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. *Pediatrics* 2006;118:e25-35.
  - 36) Narang S, Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk factors for umbilical venous catheter-associated thrombosis in very low birth weight infants. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:75-9.
  - 37) Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18:75-84.
  - 38) Barnes C, Newall F, Monagle P. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86:212-4.
  - 39) Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000505.
  - 40) Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs side hole). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000508.
  - 41) Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000507.
  - 42) Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007;120:e1278-84.
  - 43) Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004;104:1356-60.
  - 44) Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, Filler G, Shah PS, et al. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005;146:811-6.
  - 45) Winyard PJ, Bharucha T, De Bruyn R, Dillon MJ, van't Hoff W, Trompeter RS, et al. Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F273-8.

- 46) Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001;219:645-50.
- 47) Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr* 2006;148:735-9.
- 48) Yadav S, Dutta AK, Sarin SK. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical, and sonographic evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:392-6.
- 49) Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983;103:696-702.
- 50) deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
- 51) Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol* 2008;23:26-31.
- 52) Ramenghi LA, Govaert P, Fumagalli M, Bassi L, Mosca F. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:278-83.
- 53) Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, Haward MF, Lai MC, Callen PW, et al. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann Neurol* 2003;54:123-6.
- 54) Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006;63:405-9.
- 55) Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, Govaert P, van Straaten HL, Poll-The BT, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke* 2010;41:1382-8.