

Original article

http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2011.18.2.211
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

재태주령 32주 이하 미숙아에서 생후 1주 이후 후기 저혈압 및 부신 기능부전과의 관계

서울대학교 보라매병원*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실†

이진아*† · 최창원† · 김이경† · 김한석† · 김병일† · 최종환†

Late-onset Hypotension and Late Circulatory Collapse Due to Adrenal Insufficiency in Preterm Infants with Gestational Age Less than 32 Weeks

Jin A Lee, M.D., Ph.D.*†, Chang Won Choi, M.D., Ph.D.†, Ee-kyung Kim, M.D., Ph.D.†, Han-suk Kim, M.D., Ph.D.†, Beyong Il Kim, M.D., Ph.D.† and Jung-hwan Choi, M.D., Ph.D.†

Department of Pediatrics, Seoul National University Boramae Hospital*, Seoul National University College of Medicine†, Seoul, Korea

Purpose: Late-onset hypotension in preterm infants is not a rare condition. Late circulatory collapse due to adrenal insufficiency (AI) is one of the major causes of late-onset hypotension. We assessed the incidence and causes of late-onset hypotension. We also compared the clinical findings according to the presence of AI.

Methods: In total, 244 preterm infants with a gestational age ≤ 32 weeks and who were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of Seoul National University Boramae Hospital and Seoul National University Hospital from January 2009 to April 2011 were included. Clinical findings were analyzed retrospectively.

Results: Forty-four infants (18%) suffered from late-onset hypotension. Hydrocortisone was administered to 30 infants (68.2%) and AI occurred in 16 infants (36.4%). Cesarean section, sepsis before hypotension, and gastrointestinal surgery were independently associated with late-onset hypotension. Intrauterine growth retardation (IUGR) was less frequent in the hydrocortisone-treated group than in infants not treated with hydrocortisone. The AI group had fewer IUGR infants, and the duration of hospitalization was shorter in the AI group than in infants who were not administered hydrocortisone. Blood pressure tended to normalize more quickly in the AI group, however, the difference was not significant.

Conclusion: AI was a major cause of late-onset hypotension, and the use of hydrocortisone shortened the length of hospitalization.

Key Words: Late-onset hypotension, Infant, Premature, Adrenal insufficiency

서론

미숙아, 특히 초극소 저체중 출생아에서 저혈압은 20~45%의 빈도로 나타나는 매우 흔한 현상으로 주로 생후 1주 이내에 재태 주령에 반비례하여 발생하며¹⁾, 중추 신경계 이상이나 사망 등

신생아 이환율과 밀접한 관계가 있다²⁾. 미숙아에서 저혈압의 원인으로서는 대량의 실혈 또한 의인성으로 수액 공급이 부족하여 생기는 수액 부족보다는 신생아 가사, 패혈증, 동맥관 개존증, 수술 후 합병증으로 생기는 경우가 더 흔하다. 최근에는 미숙아에서 상대적인 부신 기능 부전(adrenal insufficiency, AI) 및

Received: 17 September 2011, Revised: 6 October 2011, Accepted: 25 October 2011

Correspondence to: Han-suk Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-1696, Fax: +82-2-2072-3917, E-mail: kimhans@snu.ac.kr

cortisol부족으로 생기는 저혈압에 대한 보고가 늘고 있다³⁾. 중환자에서 상대적인 AI는 스트레스나 질병에 대한 반응이 미숙하여 cortisol이 적절히 상승되지 못하고 이로 인해 저혈압, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증 등의 증상을 나타내는 경우를 말하며, 성인 중환자의 경우 cortisol 농도가 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만이거나 ACTH 자극에도 9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만의 상승을 보이는 경우를 AI로 정의한다³⁾.

현재까지 보고된 AI에 의한 저혈압은 주로 생후 1주 이내의 초극소 저체중 출생아에서 발생한 저혈압으로, 특히 재태 주령 30주 이하의 태아의 경우 직접 부신에서 충분한 양의 스테로이드를 생성하지 못하는 데 비해 출생 후 환경의 변화 및 여러 가지 질병의 이환 등 많은 스트레스를 받게 되므로 상대적으로 AI 상태에 놓이게 되어 발생하는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

최근 생후 1주 이후에 생기는 AI에 대한 논문이 일본을 중심으로 보고되고 있는데, 대부분 별다른 이유 없이 건강하였던 환아에서 AI에 의한 후기 순환 부전(late circulatory collapse)이 발생하여 hydrocortisone 투여를 필요로 하였던 경우이다. 2003년 일본에서 시행한 국가 규모 연구에서는 AI가 미숙아의 총 4%에서 발생함을 보고한 바 있고⁵⁾, 국내에서도 7.6%에서 발병함을 보고한 바 있다⁶⁾. 하지만 생후 1주 이후에 생기는 미숙아 후기 저혈압을 전체적으로 분석하고 다른 원인에 의한 후기 저혈압과 비교하여 AI가 차지하는 비중 및 구별되는 선행 인자, 신생아 합병증과의 연관성을 알아본 논문은 없다. 최근 뇌손상과 관련하여서는 AI환아의 경우 다른 이유에 의하여 후기 저혈압이 생긴 환아군에 비해 심한 백질 연화증 및 뇌생마비가 발생함을 보고한 바 있으나 대상 환자수가 많지 않았다⁷⁾.

이에 본 연구자 등은 후향적 의무 기록 고찰을 통해 재태 주령 32주 이하의 환아에서 생후 1주 이후에 발생하는 미숙아 후기 저혈압의 빈도 및 원인을 조사하고, 미숙아 후기 저혈압이 있었던 환아들을 hydrocortisone 사용유무 및 AI유무에 따라 두 군으로 나누어 산전 인자 및 신생아 유병율, 저혈압의 임상양상 등에 차이가 있는지 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 1월부터 2011년 4월까지 총 2년 3개월 간 서울대학교 병원과 보라매병원에서 출생하여 신생아 중환자실에 입원, 치료 받은 재태 주령 32주 이하의 미숙아는 총 279명이었다. 이들 중 생후 한 달 이내에 사망한 환아 25명, 동맥관 개존증을 제외한 선천성 심질환 환아 3명, 심질환 이외의 선천성 기형을 가진 환

아 3명, 태아수종 2명, 그리고 전신성 홍반성 낭창 산모에게서 태어난 환아 2명은 연구 대상에서 제외하였다. 따라서, 총 244명을 대상으로 후향적 의무 기록 고찰을 시행하였다(Fig. 1). 본 연구는 서울대학교병원과 보라매병원 의학 연구 윤리 심의위원회의 승인을 받았다.

2. 방법

우선 미숙아 후기 저혈압의 빈도를 구한 후 유무에 따라 두 군으로 나누어 두 군 간의 산전 및 신생아 병력을 비교하였다. 이 때 단변량 분석에서 유의한 상관 관계가 있었던 선행 인자들을 로지스틱 회귀분석을 통해 독립적 관련성을 평가하였다. 이후, 미숙아 후기 저혈압이 있었던 환아만을 대상으로 일시적 AI의 동반이 의심되어 hydrocortisone 치료를 시행하였는지에 따라 다시 두 군으로 분류한 후 저혈압과 관련된 임상 양상 및 저혈압 발생 전후 두 군 간의 산전 및 신생아 병력의 차이를 비교하였다. 마지막으로 전체 저혈압 환자들 중 다른 원인이 없이 AI만이 저혈압의 원인으로 생각된 환아를 따로 분류하여(AI group) 이들을 hydrocortisone 비투여군(No hydrocortisone group)과 비교하여 저혈압과 관련된 임상 양상 및 산전, 신생아 병력의 차이를 비교하였다. 본 기관에서는 저혈압 이외에 미숙아 만성 폐질환 등 다른 이유로 hydrocortisone을 사용하는 경우는 없었다(Fig. 1).

미숙아 후기 저혈압은 생후 7일 이후에 시작되고, 동맥혈 평균 혈압이 30 mmHg 미만이면서^{6,8,9)} 강심제 투여가 필요하였던 경우로 정의하였다. AI에 의한 저혈압은 생리 식염수 투여와 dopamine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이나 dobutamine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이상의 통상적인 강심제 투여로도 혈압이 조절되지 않아 hydrocortisone을 사용하였거나, 그 이하 농도의 강심제를 사용한 경우라도 이전 6시간 동안 소변량이 1 cc/kg/hr 미만이고 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증이 동반되어 hydrocortisone을 투여하였고 이러한 hydrocortisone투여 직전에 측정된 혈청 cortisol 수치가 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만인 경우로 정의하였다.

후향적 의무 기록 고찰을 통하여 다음과 같은 산모의 병력, 출생 전후의 위험 인자 및 생후 신생아 병력을 조사하였다. 산모의 병력으로는 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 18시간 이상의 조기 양막 파수, 병리학적으로 증명된 자궁 내 용모양막염, 양수 과소증, 산전 스테로이드 사용유무, 산전 항생제 사용유무, 제대혈 pH가 7.0 미만인 경우를 조사하였고, 산전 스테로이드 사용의 경우 dexamethasone 또는 betamethasone을 1 cycle 모두 투여한 경우를 완전 투여, 그렇지 못한 경우를 불완전 투여로 정의하였

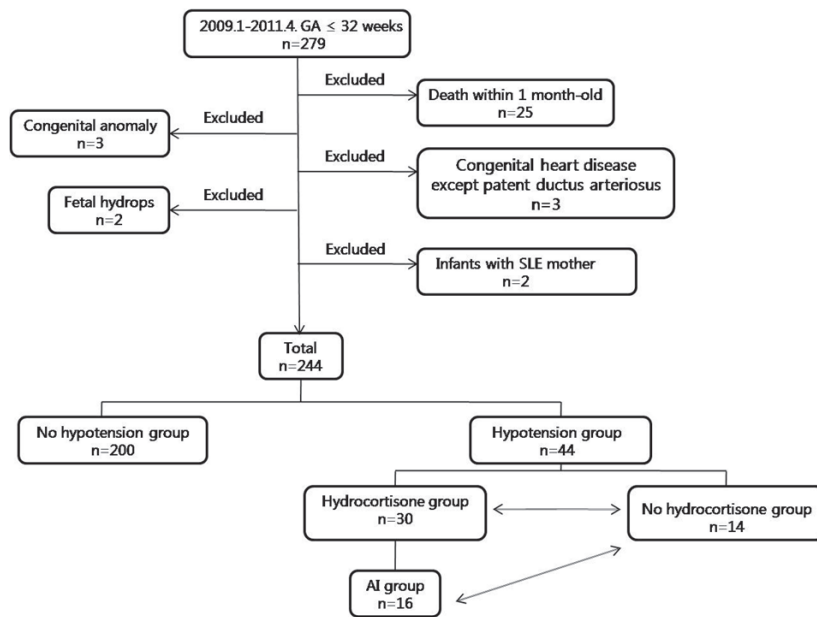


Fig. 1. Schematic presentation of the study subjects.

다. 분만과 관련된 인자로는 다태 임신, 제왕 절개술 유무, 5분 아프가 점수가 7점 미만인 경우, 분만장에서 양압환기 이상의 소생술 시행 유무 등을 조사하였고, 신생아와 관련된 인자로는 성별, 출생시 체태 주령 및 출생 체중, 자궁 내 성장지연, 신생아 호흡곤란증후군, indomethacin 또는 ibuprofen 투여 이상의 치료를 요하는 동맥관 개존증, 폐외 공기 누출, 흡입질소(inhaled nitric oxide) 사용 유무, 신생아 만성 폐질환, grade 3 이상의 뇌실 내 출혈, 낭성 뇌실주위 백질 연화증, 미숙아 망막증으로 레이저 수술 이상의 수술을 요한 경우, Stage II 이상의 괴사성 장염, 초음파 유도 하 관장을 필요로 한 태변 마개 증후군(mecconium plug syndrome), total IgM이 40 mg/dL 이상이거나 TORCH 검사 상 양성을 보이는 선천성 감염, 혈액 배양 검사상 균이 동정된 패혈증, 생후 한달 이후의 사망, 청력 이상, 입원 기간, 총 산소 투여 기간, 120 cc/kg/일 이상의 완전 식이까지 걸리는 기간 등을 조사하였다.

저혈압의 임상양상과 관련된 인자로는 생후 저혈압이 발생할 때까지의 기간, 강심제 사용 후 평균 동맥압이 30 mmHg 이상으로 상승될 때까지 걸리는 시간, 총 강심제 사용 기간, dopamine 과 dobutamine 투여 이외에 추가로 epinephrine이나 norepinephrine의 투여가 필요로 하였던 경우를 조사하였다. 또한, hydrocortisone 투여 군의 경우, hydrocortisone 투여 이전 혈청 기저 cortisol 농도를 조사하였다.

통계적으로는, 두 군 간의 비교 시 비연속 변수와의 관계를 위해서는 Fisher's exact test를, 연속 변수인 경우에는 Mann-

Whitney U test를 사용하였다. 미숙아 후기 저혈압의 위험 인자의 독립적 연관성 유무를 확인하기 위해서는 binary logistic regression을 이용하였다. 통계 프로그램으로는 SPSS 17.0을 사용하였고, P-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 경우로 정의하였다.

결과

1. 미숙아 후기 저혈압의 빈도 및 원인

생후 1주 이후에 미숙아 후기 저혈압이 발생한 환아는 총 44명으로 전체의 18%를 차지하였다. 이 중 hydrocortisone 투여군은 총 30명으로 전체 대상환아의 12.3%, 저혈압 환자의 68.2%를 차지하였다. 저혈압의 원인을 살펴보면, hydrocortisone 비투여군 14명의 경우 패혈증에 의한 저혈압이 6명, 폐출혈에 의한 저혈압이 1명, 수술 후 생긴 저혈압이 6명(동맥관 개존증 결찰술이 3명, 태변 마개 증후군에 대한 장수술이 3명), 그리고 특별한 이유 없이 dopamine을 5.3 µg/kg/min으로 4일간 투여한 후 호전된 환아가 1명이었다. Hydrocortisone 투여군 30명의 경우 AI에 의한 경우가 16명, 패혈증이 동시에 있으면서 hydrocortisone 사용이 필요하였던 환아가 8명, 수술 후 hydrocortisone 사용이 함께 필요하였던 환아가 5명, 폐동맥 고혈압 및 심부전에 의한 저혈압에 동반된 경우가 1명이었다. AI군은 전체 대상환아의 6.6%, 저혈압 환자의 36.4%였다.

2. 미숙아 후기 저혈압의 임상 양상 및 위험 인자 분석

미숙아 후기 저혈압이 있었던 군과 없었던 군 사이에 산전 병력을 비교하였을 때 저혈압이 있었던 군에서 출생 시 재태 주령이 $27^{+4} \pm 2^{+3}$ 주로 저혈압이 없었던 군의 $29^{+0} \pm 2^{+2}$ 보다 유의하게 낮았고($P=0.001$), 출생 체중도 저혈압군이 970 ± 427 g으로 비저혈압군의 $1,187 \pm 356$ g보다 유의하게 작았다($P=0.000$). 저혈압 군에서는 제왕 절개술에 의해 출생한 환아가 유의하게 많았다(88.6% 대 63.5%, $P=0.001$). 하지만 산전 스테로이드 사용이나 자궁 내 용모양막염 등의 다른 산전 병력은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 신생아 병력과 관련하여서는 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증 결찰술의 시행, 괴사성 장염, 총폐혈증 및 저혈압 발생 이전의 패혈증, 개복술, 신생아 만성 폐질환, grade 3 이상의 뇌실 내 출혈 및 낭성 백질 연화증, 미숙아 망막증, 청력 이상 및 생후 한달 이후 사망률이 저혈압군에서 유의하

Table 1. Clinical Characteristics according to the Presence of Late-onset Hypotension

	No-Hypo group (n=200)	Hypo group (n=44)	P-value
Male	93 (46.5%)	21 (47.7%)	NS
Gestational age at birth (week)	$29^{+0} \pm 2^{+2}$	$27^{+4} \pm 2^{+3}$	0.001
Birth Weight (g)	1187 ± 356	970 ± 427	0.000
Cesarean section	127 (63.5%)	39 (88.6%)	0.001
Multiple	108 (54.0%)	29 (65.9%)	NS
Histologic chorioamnionitis	86 (43.0%)	20 (45.5%)	NS
Cord pH<7.0	9 (4.5%)	1 (2.3%)	NS
Antenatal steroid	168 (84.0%)	35 (79.5%)	NS
AS at 5 minutes <7	81 (40.5%)	23 (52.3%)	NS
Intrauterine growth retardation	38 (19.0%)	11 (25.0%)	NS
Respiratory distress syndrome	62 (31.0%)	22 (50.0%)	0.022
Patent ductus arteriosus	122 (61.0%)	32 (72.7%)	NS
Patent ductus arteriosus ligation	24 (12.0%)	18 (40.9%)	0.000
NEC before hypotension	25 (12.5%)	10 (22.7%)	NS
NEC	25 (12.5%)	12 (27.3%)	0.020
Gastrointestinal surgery	6 (3%)	9 (20.5%)	0.000
Sepsis	39 (19.5%)	29 (65.9%)	0.000
Sepsis before hypotension	39 (19.5%)	19 (43.2%)	0.002
Bronchopulmonary dysplasia	99 (49.5%)	31 (70.5%)	0.013
GMH-IVH \geq Grade 3	8 (4%)	9 (20.5%)	0.001
Cystic PVL	12 (6%)	9 (20.5%)	0.005
ROP laser	26 (13%)	15 (34.1%)	0.002
Death	1 (0.5%)	3 (6.8%)	0.019

Data are in n (%).

NEC, necrotizing enterocolitis; GMH-IVH, germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity.

게 더 많았다(Table 1).

미숙아 후기 저혈압의 발병에 영향을 줄 수 있는 위험 인자들이 독립적으로 미숙아 후기 저혈압 발생과 관련이 있는지 확인하기 위해 단변량 분석에서 의미가 있었던 재태 주령, 제왕 절개술, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증 결찰술, 저혈압 발생 이전의 패혈증, 개복술에 대해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 이 때, 제왕 절개술, 저혈압 발생 이전의 패혈증, 개복술이 저혈압 발생에 독립적으로 연관이 있었다(Table 2).

3. 저혈압 환자 중 hydrocortisone 투여군과 hydrocortisone 비투여군의 비교

일반적 특성에 대해 살펴보았을 때, 성별, 출생 시 재태 주령 및 출생 체중은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 산전 병력을 살펴보았을 때 산전 스테로이드 사용 및 자궁 내 감염 등의 변수들은 차이가 없었으나 자궁 내 성장지연은 hydrocortisone 투여군에서 13.3%로 hydrocortisone 비투여군의 50.0%보다 유의하게 적었다($P=0.021$, Table 3).

신생아 병력은 저혈압 전후로 나누어 비교하였다. 저혈압 발생 전 인자들을 비교하였을 때, 신생아 호흡곤란증후군, 동맥관 개존증, 동맥관 개존증 결찰술, iNO의 사용, 저혈압 발생 이전에 발생한 괴사성 장염 및 패혈증, 개복술, grade 3 이상의 뇌실 내 출혈은 두 군 간에 차이가 없었다. 저혈압 발생 후 신생아 병력을 살펴보았을 때, 신생아 만성 폐질환이나 낭성 뇌실주위 백질 연화증, 청력 이상, 생후 한달 이후 사망률, 총 산소 투여기간, 120 cc/kg/일까지 걸리는 기간, 총 입원기간 등도 역시 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

저혈압의 임상양상을 비교하여 보았을 때도 생후 저혈압 발병까지의 기간, 강심제 투여 시작으로부터 평균 혈압이 30 mmHg이 회복될 때까지 걸린 기간, 강심제 총 투여기간은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

Table 2. Risk Factors for Late-onset Hypotension

	Adjusted Odds ratio	P-value	95% confidence interval
Gestational age(per week)	0.828	0.055	0.682-1.004
Cesarean section	5.620	0.002	1.868-16.911
Respiratory distress syndrome	1.055	0.897	0.467-2.383
Patent ductus arteriosus ligation	2.388	0.058	0.972-5.864
Sepsis before hypotension	2.376	0.031	1.084-5.208
Gastrointestinal surgery	5.564	0.007	1.613-19.188

Table 3. Clinical Characteristics Before Hypotension

	No-hydrocortisone (n=14)	Hydrocortisone (n=30)	AI (n=16)
Male	7 (50.0%)	14 (46.6%)	6 (37.5%)
GA at birth (week)	28 ⁺⁰ ±2 ⁺¹	27 ⁺² ±2 ⁺⁴	28 ⁺⁵ ±2 ⁺²
Birthweight (g)	904±408	1001±438	1166±456 [†]
Cesarean section	12 (85.7%)	27 (90.0%)	16 (100.0%)
Histologic chorioamnionitis	5 (35.7%)	15 (50.0%)	7 (43.8%)
Multiple	8 (57.1%)	21 (70.0%)	9 (56.3%)
IUGR	7 (50.0%)	4 (13.3%)*	2 (12.5%)*
Cord pH<7.0	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Apgar score at 5 min<7	7 (50.0%)	16 (53.3%)	7 (43.8%)
Prenatal steroid	10 (71.4%)	25 (83.3%)	14 (87.5%)
Prenatal steroid-complete	9 (64.3%)	15 (50.0%)	9 (56.3%)
RDS	6 (42.9%)	16 (53.3%)	7 (43.8%)
PDA	10 (71.4%)	22 (73.3%)	9 (56.3%)
PDA ligation	8 (57.1%)	10 (33.3%)	4 (25.0%)
Airleak	3 (21.4%)	4 (13.3%)	0 (0.0%) [†]
iNO use	2 (14.3%)	2 (6.6%)	1 (6.3%)
Meconium ileus	4 (28.6%)	3 (10.0%)	1 (6.3%)
NEC before hypotension	5 (35.7%)	5 (16.7%)	2 (12.5%) [†]
Gastrointestinal surgery before Hypotension	5 (35.7%)	4 (13.3%)	1 (6.3%)
Sepsis before hypotension	8 (57.1%)	11 (36.7%)	1 (6.3%)*
T ₄ administration before hypotension	1 (7.1%)	4 (13.3%)	1 (6.3%)

*P<0.05; [†]P<0.1.

Data are n(%) or mean±standard deviation.

Abbreviations: AI, late circulatory collapse due to adrenal insufficiency; GA, gestational age; IUGR, intrauterine growth retardation; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; NO, nitric oxide; NEC, necrotizing enterocolitis.

Table 4. Clinical Characteristics after Hypotension

	No hydrocortisone (n=14)	Hydrocortisone (n=30)	AI (n=16)
BPD	10 (71.4%)	21 (70.0%)	8 (50.0%)
GMH-IVH ≥Grade 3	1 (7.1%)	8 (26.7%)	2 (12.5%)
Cystic PVL	1 (7.1%)	8 (26.7%)	3 (18.8%)
ROP-laser	4 (28.6%)	11 (36.7%)	4 (25.0%)
T ₄ administration after hypotension	1 (7.1%)	4 (13.3%)	2 (12.5%)
NEC after Hypotension	1 (7.1%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Sepsis after Hypotension	7 (50.0%)	9 (30.0%)	4 (25.0%)
Hearing impairment	2 (15.4%)	6 (21.4%)	3 (18.8%)
Death	1 (7.7%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Oxygen duration(d)	71±60 [0-225]	59±48 [0-199]	40±41 [0-112]
Days to full feeding	42±31 [4-117]	28±19 [3-71]	21±16 [3-63]*
Hospital day(d)	108±48 [47-235]	88±41 [30-199]	75±35 [30-139] [†]

*P=0.058; [†]P=0.031.

Data are expressed as n (%) or mean±standard deviation [range]

Abbreviations: AI, late circulatory collapse due to adrenal insufficiency; BPD, bronchopulmonary dysplasia; GMH-IVH, germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis.

Table 5. Clinical Factors Associated with Hypotension

	No hydrocortisone (n=14)	Hydrocortisone (n=30)	AI (n=16)
Onset-postnatal day (d)	20±18 [7-72]	19±12 [7-61]	20±11 [7-50]
Time to MAP>30mmHg (h)	7.9±7.1 [1-20]	9.2±12.5 [1-56]	4.3±3.8 [1-11]*
Inotropics use(d)	113.6±146.7 [4-506]	146.6±239.5 [2-1092]	89.2±140.0 [2-579]
Epinephrine needs	3 (21.4%)	11 (36.7%)	5 (31.3%)

*P=0.088

Data are n (%) or mean±standard deviation [range].

Abbreviations: AI, late circulatory collapse due to adrenal insufficiency; MAP, mean arterial pressure.

4. AI 군과 hydrocortisone 비투여군의 비교

일반적 특성을 비교하였을 때, 두 군 간에 출생 시 재태 주령은 차이가 없었다. 출생 체중은 AI군이 $1,166 \pm 456$ g으로 hydrocortisone 비투여군이 904 ± 408 g이었던 것에 비해 컸지만 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.096$). 산전 병력을 비교하였을 때 자궁 내 성장지연이 AI군에서 12.5%로 hydrocortisone 비투여군의 50.0%에 비해 유의하게 적었다($P=0.046$). 하지만 산전 스테로이드 사용이나 자궁 내 용모 양막염 등의 다른 산전 병력은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 신생아 병력을 비교하였을 때 저혈압 이전에 발생한 패혈증이 AI군에서는 6.3%로 hydrocortisone 비투여군의 57.1%에 비해 유의하게 적었다($P=0.004$). 미숙아 만성 폐질환이나 grade 3 이상의 뇌실 내 출혈, 낭성 뇌실주위 백질 연화증, laser 수술 이상의 치료를 필요로 하는 미숙아 망막증, 청력 이상 등은 두 군 간에 차이가 없었다. AI군이 hydrocortisone 비투여군에 비해 하루 120 cc/kg 이상의 식이까지 걸리는 기간(21 ± 16 일 대 42 ± 31 일, $P=0.058$)이 길었지만 통계적 유의성은 없는 반면 총 입원기간은 통계적으로 유의하게 짧았다(75 ± 35 일 대 108 ± 48 일, $P=0.031$).

저혈압의 임상양상을 살펴보았을 때, 생후 저혈압 발병까지의 기간 및 강심제 총 투여기간은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 단, 강심제 투여 시작으로부터 평균 혈압이 30 mmHg이 회복될 때까지 걸린 기간은 AI군이 hydrocortisone 비투여군에 비해 짧았지만 통계적으로 유의하지는 않았다(4.3 ± 3.8 시간 대 7.9 ± 7.1 시간, $P=0.088$).

5. Hydrocortisone 투여 전 혈청 기저 cortisol 농도

Hydrocortisone 투여 전 혈청 기저 cortisol 농도는 hydrocortisone 투여군에서는 총 20명, AI 군에서는 총 14명에서 측정되었다. Hydrocortisone 투여군의 혈청 cortisol 농도는 7.0 ± 3.7 $\mu\text{g/dL}$ (0.8-15.6) 였고, 이 중 15 $\mu\text{g/dL}$ 를 넘었던 환아는 단 1명으로 15.6 $\mu\text{g/dL}$ 이었다. 반면, AI군 환자의 혈청 cortisol 농도는 5.6 ± 2.5 $\mu\text{g/dL}$ (0.8-10.6) 였고, 모두 15 $\mu\text{g/dL}$ 미만이었다.

고찰

본 연구자들은 재태 주령 32주 이하의 미숙아에서 생후 1주 이후에 생기는 미숙아 후기 저혈압이 전체 환자의 18%에서 발생함을 알 수 있었다. 이들의 원인으로는 출혈에 의한 저혈량증, 패혈증, 수술과 관련된 저혈압이 있었지만 전체 환자의 6.6%에서는 일시적 AI에 의한 저혈압으로 hydrocortisone 사용이 반드시 필요하였고, 저혈압의 다른 원인이 함께 있다 하더라도 일시적 AI가 동반되어 hydrocortisone 사용이 필요한 환아들을 포함하여 전체 환자의 12.3%에서 hydrocortisone 투여를 요하였다. 저혈압 환아들만 분석하였을 때, hydrocortisone 투여군이 68.2%로 hydrocortisone 비투여군에 비해 자궁 내 성장지연이 유의하게 적었으나 다른 병력 상에는 차이가 없었다. 하지만, AI군의 경우는 저혈압 환자의 36.4%로 이들 군에서 자궁 내 성장지연이 유의하게 적었고 총 입원기간이 유의하게 짧았다. 또한, 통계적으로 유의하지는 않았지만 강심제 사용 후 정상 혈압으로 회복될 때까지 걸린 시간이 짧았다.

미숙아에서 저혈압은 비교적 흔한 증상으로 특히 초극소 저체중 출생아에서 저혈압은 20-45%의 빈도로 나타나는 흔한 질환이다¹⁾. 생후 1주 이내는 출생 전후 환경 변화로 인한 스트레스 및 심혈관계 미숙, 동맥관 개존증 등에 의한 수술, 폐출혈 및 뇌실 내 출혈 등 대량 출혈의 위험이 높고 신생아 호흡곤란증후군 등 미숙아 급성 질환의 대부분이 이 시기에 나타나는 것으로 알려져 있다. 따라서 미숙아에서의 저혈압은 생후 1주 이내에 흔히 발생하며, 비교적 안정 시기에 접어들어 생후 1주 이후의 저혈압만을 분석한 논문은 없다. 최근 생후 1주 이후에 갑자기 저혈압 및 소변량 저하가 발생하는 후기 저혈압, 후기 순환부전에 대한 보고가 일본을 중심으로 늘어나고 있는데, 특히 패혈증이나 심부전 등 특별한 이유가 발견되지 않고 수액투여 및 통상적인 강심제 사용에 반응하지 않으면서 스테로이드 투여로 회복되는 AI에 의한 후기 순환부전에 대한 관심이 증가하고 있다. 일본에

서 2003년 입원한 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 전국적 다기관 연구에서는 생후 1주 이후의 후기 순환부전으로 스테로이드를 투여한 미숙아 AI 환자가 전체의 약 4%를 차지하였다⁵⁾. 본 연구 대상 병원 중 한 곳에서 5년 전 초극소 저체중 출생아를 대상으로 시행한 연구에 의하면 전체 입원 기간 중 저혈압이 발생한 빈도는 50%이고, 대상 환자 총 40명 중 생후 1-2주 사이에 저혈압이 발생한 환자는 총 5명, 생후 2주 이후에 저혈압이 발생한 환자는 총 7명이었다. 이중 AI에 의한 저혈압은 각각 3명과 2명에서 발생하였다¹⁰⁾. 최근 국내 자료에 의하면 재태 주령 32주 미만인 환아에서 생후 7일 이후에 AI와 연관된 저혈압으로 hydrocortisone을 투여받은 환자는 총 7.6%였다⁶⁾.

본 연구에서는 hydrocortisone의 투여여부에 따른 분석 이외에도 AI만이 저혈압의 원인일 가능성이 높은 환아만을 AI군으로 따로 분리하여 분석하였다. 최근 일본에서 주로 보고되고 있는 미숙아에서의 AI에 의한 후기 저혈압은 AI군의 환아들에 해당한다. 즉 다른 원인이 배제된 순수한 의미의 AI가 다른 원인에 의한 미숙아 후기 저혈압 환자와 다른 위험 인자나 임상양상을 보이는지를 분석하고자 하여 AI군과 비hydrocortisone 사용군을 비교하였다. 하지만, 실제 임상에서 패혈증이나 수술 등 스트레스가 증가되는 상황에서 이차적으로 AI가 함께 존재하게 되는 경우도 가능하므로 이들을 모두 포함한 hydrocortisone 사용군과 비사용군에 대한 비교 분석도 함께 행하였다. 전체 환아군에서 저혈압의 위험인자에 대한 로지스틱 회귀분석을 시행하였듯이 저혈압 환자군에서 AI 유무에 따라 독립적으로 연관성이 위험인자들을 확인하고 싶었으나 환자수가 많지 않아 시행하지 못하였다.

본 연구에서 재태 주령 32주 이하의 미숙아 후기 저혈압 발생에 독립적으로 영향을 주는 위험인자는 제왕 절개술, 저혈압 발생 이전의 패혈증, 개복술이었다. AI가 독립적 위험인자인지를 확인하기 위해서는 ACTH 자극검사 등을 시행하여 저혈압이 생기지 않은 환아들에서도 AI가 있는지를 확인하여야 할 것인데 이를 시행하지 못하여 더 이상의 확인이 어려웠다. 앞서 언급한 바와 마찬가지로, 본 기관에서는 저혈압 이외에 미숙아 만성 폐질환 등 다른 이유로 hydrocortisone을 사용하는 경우는 없었다.

미숙아에서 급성 질환 및 스트레스시 상대적 AI가 잘 생기는 데에는 부신 및 시상하부-뇌하수체축의 미성숙이 근본이 되고 있다. 첫째로, 미숙아, 특히 재태 주령 23주 이전에는 부신의 신피질에서 cortisol합성과 관련된 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) 등의 효소들이 생성되지 않거나 감

소되어 있다. 따라서 재태주령 30주 이전에는 cortisol을 태아가 직접 생성하지 못하고 태반의 progesterone을 이용하여 cortisol을 생성한다⁴⁾. 둘째로, 태반 호르몬 중 산모의 cortisol을 비활성적인 cortisone으로 바꾸어주는 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 (11β-HSD)의 부족으로 산모의 cortisol이 그대로 태반으로 넘어가 태아에게 공급되어 시상하부-뇌하수체축이 억제되어 있다가, 출생 후 더 이상 산모로부터 cortisol 공급이 되지 않으면서 초기 AI를 야기하고 출생 후 임상적 유행률과 관련된 것으로 생각된다. 이때 기저(baseline) 또는 ACTH-stimulated cortisol 농도는 11β-HSD 농도와 무관하였다¹¹⁾. 11β-HSD는 또한 자궁 내 성장지연 미숙아에서도 더 감소되어 있었다²⁾.

생후 1주 이내에 발생하는 AI에 의한 저혈압에 대해서는 이미 많은 논문이 보고되었다. 생후 1주 이내에는 분만 과정 및 생후 환경에의 적응 등으로 스트레스가 많은 환경임에도 불구하고 상대적으로 스테로이드 호르몬 생성이 원활하지 못하여 일시적으로 AI에 빠질 가능성이 높다. 또한, 자궁 내 성장지연이 있거나 자궁 내 용모 양막염이 있었던 산모로부터 태어난 환아의 경우 엄마로부터의 스테로이드 공급이 많아 상대적으로 미숙아의 시상하부-뇌하수체 축이 억제되어 있다가 출생과 동시에 태아 스스로 스테로이드를 생성하는 능력에 한계가 있어서 스테로이드 반응성이 감소되어 있을 수 있다²⁾. 출생 시 재태주령이 32주 이상인 환아에서는 대부분 생후 1주 이상이 되면 부신기능이 회복되어 스트레스 상황에서도 정상적으로 반응하게 된다. 실제로 본 연구에서 생후 34주 이하의 환아 총 525명을 살펴보았을 때, 생후 1주 이후에 AI가 동반되어 hydrocortisone을 사용한 저혈압 환아는 본 연구 대상인 총 30명으로 모두 출생시 재태주령이 32주 이하였고, 재태 주령이 32주 초과에서 34주 사이의 환아에서는 한 명도 없었다. 반면, 본 연구에서는 hydrocortisone 투여가 필요하였던 환아에서 hydrocortisone 비사용군에 비해 자궁 내 성장지연이 오히려 적었다. 이는 자궁 내 성장지연이 있는 환아에서는 AI에 의한 후기 저혈압이 발생하는 것보다 패혈증이나 수술 후 전신 상태의 악화에 의해 저혈압이 발생하는 경우가 더 많기 때문일 수도 있겠다. 자궁 내 용모 양막염 유무는 본 연구 대상에서는 유의한 의미를 보이지 않았다.

생후 1주 이내의 AI는 미숙아 질환의 이환율과도 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 미숙아의 경우 초기 강심제를 투여받았거나 신생아 호흡곤란증후군이 있었던 환아에서 그렇지 않은 군에 비해 cortisol농도가 낮고 ACTH투여에 대한 반응도 낮았다¹³⁻¹⁶⁾. 또한, ACTH 자극에 대해 반응이 낮았던 군에서 미숙아

만성 폐질환의 발병률도 높았다¹⁷⁾. 특히 미숙아 만성 폐질환 환자의 경우에는 생후 3주 쯤에도 초기 cortisol 농도 및 ACTH에 대한 반응이 낮았고, 반면 17-OH progesterone 농도가 높아서 전구물질로부터 cortisol을 생성하는 능력이 떨어져 있는 것을 알 수 있었다¹⁸⁾. 이에 극소 저체중 출생아에 대한 예방적 hydrocortisone 투여가 시도되었는데, 단기간 내의 결과에서 사용하지 않은 군에 비하여 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았지만, 자궁 내 감염 산모로부터 태어난 환자에서는 예방적 hydrocortisone 투여가 단기간 내 신생아 유병률을 감소시켰다¹⁹⁾. 그러나 본 연구 대상에서는 신생아 질환의 발병이 AI와 연관성이 없었고, AI군에서 hydrocortisone 비투여군에 비해 총 입원기간이 오히려 짧았다.

최근 초극소 저체중 출생아에서 thyroxine 투여 후 AI에 의한 후기 순환 부전이 생겨 4주간 스테로이드를 투여하였다는 보고가 있었고²⁰⁾, 재태 주령 30주 이하 미숙아에서 생후 7일 이후에 통상적인 강심제에 반응이 없는 저혈압의 발생이 낮은 재태 주령과 levothyroxine 투여와 연관이 있었음이 보고되었다²¹⁾. 본 연구대상 환자에서는 hydrocortisone 투여 전 thyroxine 치료를 받은 환자가 AI군에서 1명(6.3%)으로 hydrocortisone 비투여군의 1명(7.1%)에 비해 통계적으로 유의한 차이를 발견하지 못하였다(Table 3).

현재까지 hydrocortisone 투여와 신경관계 합병증과의 연관성을 찾아 본 논문들은 적어도 신경학적 부전이 증가하지는 않았다는 보고들이었다^{22,23)}. 하지만, 최근 AI에 의한 후기 순환 부전이 있었던 환자에서 후기 신생아 합병증과의 관계에 대한 연구로, 미숙아 백질 연화증 환자에서 AI가 있었던 군 10명과 AI가 없었던 군 26명의 뇌 MRI 소견을 비교하였을 때 중등도 손상 이상의 미숙아 백질 연화증 및 심한 뇌성 마비 환자가 유의하게 많았음이 보고되었다⁷⁾. 본 연구대상 환자에서는 grade 3 이상의 뇌실 내 출혈 및 낭성 백질 연화증 그리고 수두증 등의 신경관계 합병증에 있어서 유의한 차이가 없었다. 또한 청력 이상이나 미숙아 망막증 등의 후기 합병증에 있어서도 유의한 차이가 없었다. 단, AI 군 중 한 명에서는 자궁 내 용모 양막염이나 신생아 호흡곤란증후군, 동맥관 개존증, 미숙아 만성 폐질환 등 별다른 병력 없이 갑자기 저혈압이 발생하였고, 정상 혈압 회복에 걸리는 시간이 7시간, 총 강심제 사용 기간이 66시간으로 길지 않았는데 이후 아주 심한 뇌연화증 (encephalomalacia)이 발생하였다. 본 환자에서 hydrocortisone 투여 직전에 측정된 혈청 cortisol 치는 9.1 $\mu\text{g/dL}$ 이었다.

현재까지 AI의 정의와 관련하여 성인에서 사용하고 있는 스테

로이드 투여 전 혈청 cortisol 치는 15 $\mu\text{g/dL}$ 이하이며, 최근 재태 주령 34주 이상의 미숙아에서도 저혈압 당시 측정된 혈청 cortisol 농도가 15 $\mu\text{g/dL}$ 미만인 경우 및 ACTH 자극검사 상 9 $\mu\text{g/dL}$ 미만의 혈청 cortisol 농도의 상승이 있는 경우 상대적으로 AI가 있다고 생각할 수 있다는 보고가 있다⁵⁾. 하지만, Masumoto 등은 AI가 있었던 환자 11명과 같은 재태 주령의 대조군 환자 11명에서 hydrocortisone 투여 전 및 같은 생후 주령에 혈청 cortisol과 전구물질들을 측정하였을 때, 혈청 cortisol 수치는 차이가 없었고, 전구물질들이 AI 환자에서 유의하게 증가됨을 보고한 바 있어서 혈청 cortisol의 감소가 반드시 AI를 반영하지는 않을 수도 있겠다²⁴⁾. 반면, 혈청 cortisol이 높은 상태에서는 자발적 장천공이 유의하게 증가되었다는 보고가 있어서^{19,25)} hydrocortisone 투여 2-6시간 이후에 혈압 상승이 없거나 hydrocortisone 투여 전 측정된 혈청 cortisol 농도가 15-20 $\mu\text{g/dL}$ 이상이면 hydrocortisone 투약을 중단할 것을 권하는 연구자들도 있다³⁾. 본 연구대상 환자들에서는 hydrocortisone 투여군에서는 단 1명에서 15.6 $\mu\text{g/dL}$ 으로 15 $\mu\text{g/dL}$ 을 넘었으나 AI군 환자의 경우 모두 15 $\mu\text{g/dL}$ 미만이었다. 혈청 cortisol 농도가 15.6 $\mu\text{g/dL}$ 이었던 환자에서 장천공은 발생하지 않았다.

본 연구결과 상 비록 통계학적으로 유의하지는 않았지만 강심제 투여 시작 후 정상 혈압으로 돌아오는 데까지 걸리는 시간이 AI 군에서 hydrocortisone 비투여군에 비해 짧은 것을 확인할 수 있었다. 물론 hydrocortisone 투여 시점이 환자마다 1-2시간 차이가 날 수는 있겠지만 이전 논문의 결과와 같이 AI 군에서 hydrocortisone 투여 후 반응까지의 시간이 짧았던 것을 추측할 수 있겠다⁶⁾.

이상에서, 재태 주령 32주 이하의 미숙아에서 생후 1주 이후에 발생하는 후기 저혈압의 경우 AI가 상대적으로 많은 원인을 차지하는 것을 확인할 수 있었고, 이를 조기에 의심, 발견하여 hydrocortisone을 사용하면 정상 혈압으로 회복하는 시기를 당길 수 있고, 입원 기간 단축에도 도움이 될 것으로 생각된다. 하지만 hydrocortisone 투여 자체가 일부 환자에서는 부정적인 결과를 가져올 수 있는 부분을 감안할 때 본 연구 대상 환자가 많지 않았던 것을 고려하여 좀 더 적극적인 치료 방침의 수립을 위해 AI에 의한 미숙아 후기 저혈압의 위험 인자를 찾기 위한 대규모, 다기관 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

요약

목적: 미숙아에서 생후 1주 이후에 생기는 미숙아 후기 저혈

압은 드물지 않고 생후 1주 이전과는 다른 원인들이 작용할 수 있다. 최근에는 부신 기능부전(adrenal insufficiency, AI)에 의한 급격한 순환부전이 후기 저혈압의 주된 원인으로 생각된다. 이에 본 연구자들은 미숙아 후기 저혈압의 빈도 및 원인을 살펴 보고, AI와의 관련성에 대해 알아보려고 한다.

방법: 2009년 1월부터 2011년 4월까지 총 2년 3개월 간 서울 대학교병원과 보라매병원에서 출생하여 신생아 중환자실에 입원한 재태 주령 32주 이하의 미숙아 총 244명을 대상으로 후향적 의무기록 고찰을 시행하였다. 이들을 미숙아 후기 저혈압의 유무에 따라 산전, 신생아 병력을 비교하였고, 로지스틱 회귀분석을 통해 독립적으로 유의한 위험인자를 구하였다. 이후 저혈압 환아들을 대상으로 hydrocortisone 투여 유무 및 AI유무에 따라 각각 두 군으로 나누어 산전 및 신생아 병력, 저혈압의 임상양상을 비교하였다.

결과: 미숙아 후기 저혈압이 있었던 환아는 총 44명(18%)이었고, 이 중 hydrocortisone 투여군이 30명(68.2%), hydrocortisone 비투여군이 14명(36.4%)이었다. AI는 16명(6.6%)이었다. 미숙아 후기 저혈압의 발병에는 제왕 절개술, 패혈증, 개복술이 독립적으로 유의한 선행인자였다. Hydrocortisone 투여군은 hydrocortisone 비투여군에 비해 자궁 내 성장지연이 적었지만, 기타 병력 및 저혈압의 임상양상은 유의한 차이가 없었다. AI군은 hydrocortisone 비투여군에 비해 자궁 내 성장지연이 적었고, 총 입원기간이 유의하게 짧았다. 또한, AI군은 hydrocortisone 비투여군에 비해 강심제 투여 후 정상혈압까지의 기간이 짧았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

결론: 미숙아 후기 저혈압에서 AI가 많은 원인을 차지하며 이에 대한 조기 진단 및 치료가 입원 기간을 단축시킬 수 있을 것으로 생각된다.

References

- Al-Aveel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001;21:272-8.
- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989;19:103-10.
- Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009;29 Suppl 2:S44-9.
- Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997;18:378-403.
- Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:e1130-8.
- Choi EJ, Sohn JA, Lee EH, Lee JY, Lee HJ, Chung HR, et al. Clinical picture of adrenal insufficiency-associated hypotension in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:82-8.
- Kobayashi S, Fujimoto S, Fukuda S, Hattori A, Iwaki T, Koyama N, et al. Periventricular leukomalacia with late-onset circulatory dysfunction of premature infants: correlation with severity of magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:333-9.
- Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004;114:1591-6.
- Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005;81:429-37.
- Kim ES, Shin SH, Kim JR, Joung KE, Kim SD, Lim IS, et al. Frequency and etiologies of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:216-25.
- Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Andersson S. Placental 11beta-HSD2 activity, early postnatal clinical course, and adrenal function in extremely low birth weight infants. *Pediatr Res* 2006;59:575-8.
- Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Wood PJ, Nuutila M, et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:493-500.
- Scott SM, Waterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995;37:112-6.
- Hanna CE, Jett PL, Laird MR, Mandel SH, LaFranchi SH, Reynolds JW. Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 1997;14:201-4.
- Huysman MW, Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Sauer PJ. Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res* 2000;48:629-33.
- Ng PC, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. The pituitary-adrenal response to exogenous human corticotrophin-releasing hormone in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:797-9.
- Waterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995;95:120-5.
- Waterberg KL, Gerdes JS, Cook KL. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res* 2001;50:190-5.
- Waterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
- Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab*

2010;23:153-8.

- 21) Okada J, Iwata S, Hirose A, Kanda H, Yoshino M, Maeno Y, et al. Levothyroxine replacement therapy and refractory hypotension out of transitional period in preterm infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:54-64.
- 22) Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;120:40-8.
- 23) Quintos JB, Boney CM. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:8-12.
- 24) Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, et al. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. *Pediatr Res* 2008;63:686-90.
- 25) Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Anderson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr* 2005;146:632-7.