

# 미숙아 질환의 특성과 약물치료의 발전

## The Disease Spectrum in Premature Infants and the Progress of Pharmacological Treatment

피 수 영 · 김 기 수

울산의대 소아과

Soo-Young Pi, MD · Ki-Soo Kim, MD

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Ulsan University College of Medicine

E-mail : syupi@amc.seoul.kr · kskim@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(11): 1003 - 8

### Abstract

Liveborn infants delivered before 37 week of postmenstrual age or less than 2,500g of birth weight are defined as premature infants. Recently, the unprecedented progress in neonatal practice has achieved remarkable improvements in the survival of extremely premature infants. However, immature organ function and the complication of therapy still contribute to the high mortality and morbidity from a spectrum of disease especially in extremely premature, low birth weight infants; respiratory distress syndrome, chronic lung disease, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, nosocomial infection, and prolonged hospitalization consist of the spectrum of disease in premature infants. To achieve further progress in neonatal-perinatal practice, randomized clinical trials should be employed not just to test the effectiveness of new therapies but also to evaluate competing strategies toward evidence-based, better clinical practice.

**Keywords :** Premature infant; Immaturity; Morbidity; Pharmacological treatment

**핵심용어 :** 미숙아; 미숙아 질환; 약물치료

### 서론

미숙아란 출생체중이 2,500g 미만의 저출생체중아 혹은 임신 나이가 37주 미만의 조산아를 총칭하는 용어이다. 최근 신생아학은 매우 발달하여 과거에 살릴 수 없었던 아주 작은 아기들도 살릴 수 있게 되어 280g으로 출생하였던 초미숙아의 생존도 보고된 바 있다(1). 이에 따라 미숙아를 분류하는 용어들도 1,500g 미만의 극소저출생체중아, 1,000g 미만의 초극소저출생체중아, 600g 미만의 초미숙아로 세분되고 있다.

질환이 없더라도 체중이 너무 작거나 혹은 임신 나이가 너무 적을 때에는 생존을 위하여 기본적으로 많은 도움을 필요로 한다. 체온 조절, 수액 및 영양 공급, 감염의 예방 및 치료 그리고 최소량의 혈액검사 등이 성인이거나 소아에 비하여 세심하고 정확하게 이루어져야 한다.

기본적 처치 외에도 각종 장기의 미성숙으로 인하여 출생 후 환경에 적응할 수 없을 경우에 많은 문제를 일으키게 된다. 따라서 만삭이나 소아에 비하여 특이한 질환이 발생하는 경우가 많으며, 또한 사망률 및 유병률이 높은 특징이 있다. 본 논문에서는 각 장기별로 미숙아에게서 특징적으로 발생하는 질환들에 대하여 기술하고, 미숙아 질환 치료에 새롭게 사용되고 있는 약물들에 대하여 소개하고자 한다.

## 체 온 조절

저체온은 미숙아에게 심각한 문제이다. 체온을 조절하는 능력이 덜 발달되어 있기 때문에 미숙아들은 저체온으로 인한 손상을 받기 쉽다. 이의 예방을 위하여 분만장에서 출생하였을 때부터 체온유지에 유의하여야 하며, 신생아 중환자실에서는 스스로 체온조절이 가능한 시기까지 보육기 혹은 집중치료를 사용하여야 한다. 정상 중심체온을 유지하면서 열생산이 최소인, 즉 산소소비량이 최소가 되는 중성 온도 환경을 유지하는 것이 바람직하다. 보육기의 사용을 중단할 수 있는 시기는 개인차가 있으나 일반적으로 체중 1.8kg 내외 혹은 임신 나이 34주경이다.

출생 초기에는 미숙한 피부를 통한 수분 증발이 많이 발생하므로 보육기의 습도를 최대한 높게 유지하는 것이 바람직하며 집중치료기의 사용은 피하는 것이 좋다.

## 호 흡 계

미숙아에서는 표면 활성 물질(surfactant)의 부족으로 신생아호흡곤란증후군이 발생할 가능성이 높으며, 발병시 호흡부전으로 인하여 산소, 양압치료 혹은 호흡기치료가 필요하게 된다. 일반적으로 1~2주 내에 호전되는 경우가 많으나 치료과정중 기흉, 폐렴, 폐간질기종 등이 발생할 수 있으며, 장기간 호흡기 치료가 필요한 경우 만성 폐질환 등이 합병할 수 있다. 1990년부터 인공 폐표면 활성제가 사용되기 시작하면서 치료 성적을 획기적으로 높일 수 있었다(2). 고가의 약물이지만 우리나라에도 도입되었으며 보험급여가 가능하다. 그러나 미국에서는 예방

적 목적으로도 사용되나 우리나라에서는 치료적 목적으로만 사용이 가능하다.

이 질환의 예방을 위하여 산모에게 산전 스테로이드를 투여하여 태아의 폐성숙을 촉진시킬 수 있는 효과적인 방법이 이용되기 시작하였다(3). 이 치료의 개발로 인하여 근래에는 미숙아에게 신생아호흡곤란증후군의 발생빈도는 감소하고 있는 추세이다.

미숙아에게 장기간의 인공호흡기 치료시 합병되는 만성 폐질환은 많은 문제를 초래하며, 신생아학에서 가장 중요한 문제로 대두되어있다. 여러가지 치료법이 만성 폐질환의 예방이나 치료를 위하여 연구되어 왔으나 아직 이 질환에 대한 효과적인 치료법은 정립되어 있지 않다. 최근 비양압치료(nasal CPAP)의 적극적인 도입으로 만성 폐질환의 빈도는 감소하고 있는 것으로 추정되며(4, 5), 한때 고빈도 인공환기요법이나 일산화 질소요법이 효과적으로 생각되었으나 다연구 분석에서 통계적 유의성은 없었다(6, 7). 지난 10여년간 확실한 검증없이 만성 폐질환의 치료에 스테로이드를 많이 사용하였으나, 근래에 들어 대단위 연구에서 미숙아에게 스테로이드를 사용할 경우 뇌 발달에 영향을 주어 신경학적 후유장애의 빈도가 증가한다는 사실이 확인된 이후에는 극히 제한적으로 사용되고 있다(8).

미숙아 호흡의 특징은 주기적 호흡이다. 빠르고 느린 속도의 호흡이 반복되는 것으로 무호흡과는 구분이 된다. 무호흡은 호흡 주기 중 20초 이상의 호흡 정지 혹은 그 이내의 호흡 정지가 있더라도 청색증이나 서맥이 동반되는 경우에 진단되는데, 여러가지 발생 원인이 있으나 호흡 중추의 미숙으로 인하여 발생하는 경우가 많다. 이 경

우 중추의 자극을 위하여 아미노피린이나 독사프람 혹은 카페인의 사용을 고려할 수 있다(9).

## 중추신경계

미숙아에게 특이한 질환으로 뇌출혈이 발생할 수 있다. 뇌출혈의 부위는 성인에서의 출혈 부위와는 다르다. 주로 유미시상구(caudothalamic groove)에 위치한 배아기질(germinal matrix)에서 출혈이 되며, 심한 경우에는 뇌실이나 주변부위 뇌실질의 출혈까지 동반할 수 있다. 소량의 출혈인 경우에는 별 문제가 없으나, 심한 출혈이 발생할 경우에는 신경학적 후유장애의 빈도가 높아진다. 심한 출혈을 예방하기 위하여 조국소저출생체중아에게 인도메타신(indomethacin) 투여가 권장되고 있다(10, 11).

뇌출혈 외에 측뇌실부위의 혈류의 감소로 인한 뇌백질 연화증이 발생할 수 있다. 뇌백질 연화증이 발생하는 부위는 사지의 운동을 조절하는 피질척수로(corticospinal tract)가 지나가는 곳으로 강직성 뇌성마비가 합병될 수 있다.

미숙아에서는 대천문이 열려있기 때문에 진단적 검사로 뇌 초음파검사가 유용하다.

## 위 장 관 계

미숙아는 위의 크기가 작고 공복시간이 길어지며, 장의 근육층이 잘 발달되어 있지 않아서 쉽게 팽만되는 경향이 있다. 이로 인하여 수유부진이 흔히 동반된다. 미숙아에게 영양공급은 매우 중요한 문제로 수유부진이 있을 경우

정맥내 영양 공급(TPN)이 시행되어야 한다. 적절한 정맥내 영양공급을 위하여 전문 약사와 의사간의 긴밀한 협조가 필요하다.

미숙아에게서 수유가 진행될 때 심각한 합병증이 발생할 수 있는데, 이 질환이 괴사성 장염이다. 증상이 발생하는 시기는 다양하며 매우 급속하게 진행될 가능성이 있다. 내과적 치료가 원칙이나 장천공, 복막염 등이 합병하였을 경우에는 수술이 필요하다. 사망에 이를 수도 있으며, 치료 후에도 장협착 혹은 단장 증후군 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있다.

고빌리루빈혈증의 위험은 미숙아에서 만삭아에 비하여 높다. 특히 미숙아의 혈뇌장벽(BBB)은 기능적으로 미숙한 상태로 핵황달의 위험이 높으므로 이의 예방을 위하여 적극적인 황달에 대한 치료가 필요하다.

## 순 환 계

만삭아에 비하여 미숙아의 동맥관개존은 증상이 발현되는 경우가 많다(12). 특히 폐질환으로 인하여 인공호흡기치료를 하고 있는 경우 동맥관개존이 합병되었을 때에는 심한 증상이 나타날 수 있으며, 만성 폐질환 등이 합병할 수도 있다. 따라서 미숙아 동맥관개존의 조기폐쇄를 위하여 인도메타신이 사용되고 있다(13, 14). 만일 인도메타신을 2회 사용하여도 폐쇄되지 않는 증상이 심한 동맥관개존의 경우는 수술이 필요하다.

미숙아, 특히 초미숙아의 정상혈압에 대하여는 아직 논란이 있으나, 심한 저혈압이 있는 경우에는 여러가지 문제가 발생할 수 있어 혈압상승제 등이 필요할 경우도 있

다. 근래에는 고용량의 혈압상승제를 사용하였을 경우에도 조절이 되지 않는 저혈압이 있는 경우에는 소량의 스테로이드치료가 효과적이라는 보고가 있다(15).

장기간 제대동맥도관을 사용하였을 경우 신성 고혈압이 발생하는 경우도 보고되어 있으며, 이 경우 혈압강화제의 사용이 필요할 경우도 있다. 대부분 몇달 안에 자연적으로 치유되는 경우가 많다.

## 비 뇨 기 계

사구체 및 요세관의 기능이 떨어져 있기 때문에 과수분증 혹은 탈수가 발생할 위험이 높다. 특히 출생 후 수 일 동안은 콩팥의 기능이 매우 미숙하기 때문에 과수분증을 예방하기 위하여 세심한 수액 제한이 필요하다. 출생 후 1주일 경에는 요량이 증가하여 4ml/kg/hour에 이르게 된다.

## 미숙아 망막증

망막의 미숙, 산소치료 혹은 가사 등의 원인으로 망막 혈관조각이 증식되면서, 심한 경우 망막박리로 진행되어 시력을 상실할 수 있는 질환이다. 미숙아들은 생후 4~6주 사이에 미숙아 망막증을 판별하기 위하여 망막 검사를 하여야 하며, 이후 주기적으로 망막혈관이 다 자랄 때까지 추적하여야 한다(16). 경한 망막증일 경우에는 자발적 호전이 가능하지만, 심할 경우에는 레이저 광응고 치료나 냉동응고 치료가 필요할 경우가 있다. 드물게는 수술적 치료에 반응하지 않고 시력을 잃게 되는 경우도 있다.

## 패 혈 증

신생아 패혈증은 미숙아의 예후를 결정하는 데 매우 중요한 질환이다. 신생아 감염은 생후 3일 이내의 조기 감염과 이후의 후기 감염으로 나눌 수 있다. 조기 감염은 태아 혹은 분만에 관련된 감염이며, 후기 감염은 병원 감염으로 철저한 감염 관리로 발생빈도를 줄일 수 있는 질환이다. 미숙아들은 면역체계가 미숙하며 대부분 장기간의 신생아 집중치료를 받는 경우가 많기 때문에 병원균에 감염될 가능성이 높다. 특히 신생아 중환자실에는 내성이 강한 병원균이 상존하고 있어 감염이 의심될 경우 강력한 항생제의 사용이 필요하다. 철저한 손씻기 및 그 외 감염 예방원칙의 준수 그리고 특정 병원균이 유행할 경우의 적절한 조치 등이 감염관리위원회의 통제 하에 시행되어야 한다.

## 결 론

근래 신생아 생리에 대한 폭넓은 이해 및 집중치료술의 발전으로 미숙아의 생존율은 매우 향상되었다. 그러나 아직도 출생체중이 600g 미만의 초미숙아를 치료한다는 것은 크기 자체가 가지고 있는 불리함으로 여러가지 문제가 발생할 소지가 크다.

본문에서는 만삭아에 비하여 미숙아에게 잘 발생하는 질환들에 대하여 알아보았고, 이 질환에 효과적으로 사용될 수 있는 약물들에 대한 정보를 기술하였다. 앞으로 미숙아 질환들의 병태생리에 대한 기초 연구 및 효과적인 치료법의 개발을 위하여 대규모 다기관 연구를 통한

증거근거 의학 연구가 활발히 이루어져 미숙아의 사망률 및 유병률을 낮추기 위한 노력이 계속 이루어져야 할 것이다. 🌐

## 참 고 문 헌

1. Muraskas J, Hasson A, Besinger RE. A girl with a birth weight of 280g, now 14 years old. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 836 - 7
2. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Nakamura H, et al. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double—blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant—TA Study Group. *Pediatrics* 1990; 86: 753 - 64
3. NIH Consensus Development Panel: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413
4. Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 1170 - 4
5. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004; 113: e560 - 3
6. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Abman SH, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 354 - 64
7. Field D, Elbourne D, Truesdale A, Grieve R, Hardy P, Normand C, et al. INNOVO Trial Collaborating Group. Neonatal Ventilation With Inhaled Nitric Oxide Versus Ventilatory Support Without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants With Severe Respiratory Failure: the INNOVO multicentre randomised controlled trial. *Pediatrics* 2005; 115: 926 - 36
8. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Tsai CH, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 1304 - 13
9. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Tin W, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2112 - 21
10. Bandstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN, Pacheco I, Ferrer PL, Bancalari E, et al. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1988; 82: 533 - 42
11. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 3: CD000174
12. 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 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117: 1113 - 21

13. Cotton RB, Haywood JL, Fitzgerald GA. Symptomatic patent ductus arteriosus following prophylactic indomethacin. A clinical and biochemical appraisal. *Biology of the Neonate* 1991; 60: 273 - 82
14. 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. *Journal of Pediatrics* 1983; 102: 895 - 906
15. Seri I. Hydrocortisone and vasopressor—resistant shock in preterm neonates. *Pediatrics* 2006; 117: 516 - 8
16. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics. American Academy of Ophthalmology. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572 - 6



## Peer Reviewer Commentary

### 배 종 우 (경희의대 소아과)

소아가 성인의 축소판이 아닌 다른 생리를 가지고 있듯이, 신생아 또한 소아과와 다른 특유의 병태생리를 가지고 있어 신생아에 이환율이 높은 고유의 질환을 가지고 있다. 영아 사망에 가장 중요한 부분을 신생아 사망이 점하고 있어, 이러한 고유의 신생아 질환을 잘 관리하면 영아 사망률 및 신생아 사망률의 감소를 통해 우리나라 보건지표의 향상을 기할 수 있을 것이다. 한국에서 신생아학의 역사 50년을 통해 눈부신 발전을 이루어서 최근 극소미숙아 및 저출생체중아들의 생존의 향상을 기하고 있고, 이는 선진국 수준에 이르고 있어 매우 고무적인 것이다. 특히 현재 우리 사회에서 큰 문제점으로 대두하고 있는 저출산시대의 극복에 있어서 미숙아를 포함한 신생아를 잘 키우는 것은 매우 중요한 일일 것이다. 본 논문은 신생아 중에서 특별 관리인 집중치료를 필요로 하는 미숙아들에 잘 이환하는 질환들에 대해 장기 별로 병태생리를 설명하고, 최근 이 분야의 치료에서 크게 발전된 부분을 정리, 소개함으로써 미숙아 치료 및 관리에 이해를 돕도록 잘 구성되어 있다. 미숙아 치료에 있어 약물요법의 새로운 발전을 실제 임상에서 활용할 수 있는 지침을 제공하고 있어 매우 의미있는 논문이다.