

미숙아에서 동맥 관개존의 진단기준 및 빈도에 대하여

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김 혜 승 · 이 근

= ABSTRACT =

A Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

Hae Seong Kim, M.D. and Keun Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University

A Prospective study was done about incidence and treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants admitted to neonatal intensive care unit of Ewha University Hospital from Feb. 1984 for one year.

The results were as follows ;

- 1) Among 46 infants with birth weight less than 2,000 gm and gestational period 36 wks, 15(32.6%) developed a hemodynamically significant PDA.
- 2) The incidence of respiratory distress syndrome was six times higher in PDA group than that of non-PDA group (73.3% vs 12.9%).
- 3) The need for ventilatory assistance was five times higher in PDA group than that of non-PDA group (80% vs 16.1%).
- 4) The mortality rate was 40% in PDA group, 15% in non-PDA group.
- 5) The ratio of left atrium to aorta(LA/AO) in M-mode echocardiography was significantly higher in PDA group than that of non-PDA group (1.21 ± 0.18 vs 0.93 ± 0.23).
- 6) Indomethacin treated with usual medical therapy resulted in ductal closure in 80%, 20% with usual medical therapy only.
- 7) The mean LA/AO ratio was significantly decreased after indomethacin treatment (1.15 ± 0.13 vs 1.21 ± 0.18).
- 8) The change of the value of plasma sodium and potassium was not significant during indomethacin therapy, whereas BUN, creatinine value was increased during treatment, but that was reversible.

서 론

오늘날 신생아학의 발달과 의료기기의 발전에 힘입어 체중이 작은 미숙아의 생존율은 과거에 비해 놀라울만큼 증가하고 있다. 정상신생아에서 어느 정도의 동맥관개존은 생후 수시간동안 지속될 수가 있다. 더우기 미숙아의 경우는 동맥관의 개존이 생후 수일에서 수주까지도 유지되는 경우가 자주 있다. 이 경우 동맥관을 통한 좌우단락 (left to right shunt) 은 미숙아의 이병율의 가장 보편적인 원인으로 알려져 있고 이에 미숙아에서 흔한 신생아호흡곤란증후군 (Respiratory distress syndrome) 과 합병하는 경우 환자의 병경과 및 사망율에 막대한 영향을 끼치게 된다^{1)~4)}.

1972년 Kitterman 등⁵⁾이 출생시 체중 1,750 그램미만의 미숙아 111 명중 17 명의 PDA 를 진단함으로써 15.3%의 발생율을 보고한 이래 1978년까지 동맥관개존의 발생율 및 치료방법에 대한 많은 문헌보고가 있어 왔다. 그러나 동맥관개존의 진단기준 및 연구대상의 설정에 있어서 연구마다 많은 차이가 있었기 때문에 일괄하여 미숙아에서 동맥관개존 (혈역학적 이상을 동반하는 경우에 한함) 의 정확한 발생빈도를 알기는 어려웠다.

그러나 1978년 미국의 13개 병원에서 행한 Multi-center collaborative study⁶⁾에서 일정한 진단기준에 의한 2년간의 prospective study에 의하면, 출생체중 1750 그램미만의 환자 3,559명중 혈액학적으로 의의있는 동맥관의 개존은 752명에서 있어 21.1%의 발생율을 보였다.

1976년 Friedman⁸⁾과 Heyman⁹⁾은 prostaglandin synthetase inhibitor 인 Indomethacin이 증상있는 미숙아의 동맥관개존에 효과있음을 보고한 이래, Indomethacin의 투여 및 예방적목적에서의 조기투여, 그로 인한 부작용에 대하여서도 많은 보고가 있었다.

이에 저자는 위의 collaborative study⁶⁾에서 설정한 진단기준에 의거하여 미숙아에서 동맥관개존의 발생율,

호흡곤란증후군 (RDS) 와의 관계, Indomethacin 의 효과 및 부작용에 대하여 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1984년 2월 1일부터 1985년 2월 1일까지 만 일년간 이화여자대학병원 신생아중환자실 (NICU) 에 입원한 출생시체중 2,000 그램미만, 재태연령 36주 미만의 미숙아를 대상으로 하였다. 모든 대상 환아에 대한 통상적인 치료의 기준 및 간호의 기준을 세워서 이에 따른 수액공급, 인공호흡기 치료, 영양공급을 하였다. 심초음파 촬영은 생후 72시간내에 baseline study를 하였고 PDA가 의심될 경우 follow-up 하였다 (표 1). 5 MHz 의 transducer 를 사용하여 LA/AO 비, LPEP/LVET (LVSTI) 및 LVIDd 를 측정하였고 측정방법은 'leading edge' method 로 하였다. 흉부 X선촬영은 생후 당일촬영후에 PDA가 의심되는 경우 재촬영하였다. 표 2에는 대상환아에서 동맥관개존의 존재유무판별에 필요한 심장잡음, precordial activity, 맥압, 심박수, 호흡수, 간종대, IMV 및 CPAP의 resetting, step up of artificial ventilation, ⊕echocardiography, ⊕ chest X-Ray에 대한 진단기준이 제시되어 있다 (표 2).

2) 방 법

환아가 신생아중환자실에 입원하게 되면, 이 연구대상에 제외되는 여건이 없는한 (표 3), 2,000 그램미만, 36주미만의 환아는 생후 72시간내에 baseline M-mode echo 촬영과 흉부 X선 촬영을 하고 입원당시에 표 2에서 제시한 PDA의 진단기준에 의거하여 PDA의 존재유무를 검사받았다. 그당시 PDA가 발견되지 않으면 이학적 검사를 통해 매일 PDA의 유무를 검사하고 2주후에는 주 2회 간격으로 퇴원할때까지 follow up 하였다 (표 4).

PDA의 진단방법은 2,000 그램미만의 미숙아를 매일

Table 1. General procedure for monitoring

Admission of the infant (B.W. less than 2,000gm and G.P. less than 36wks)	
-----	baseline M-mode echo
	chest X-ray
	physical examination
-----	daily physical examination for detecting PDA for 14 day
-----	weekly physical examination thereafter discharge
-----	final evaluation at the time of hospital discharge

Table 2. Definitions of criteria for diagnosis of patent ductus arteriosis (PDA)

Continuous murmur
Murmur heard over anterior thorax of grade 1 intensity or greater that extends through second heart sound
Systolic murmur
Murmur heard over anterior thorax of grade 1 intensity or greater that does not extend beyond second heart sound
↑LV ; hyperactive LV impulse
Hyperactive left ventricular impulse ; hyperactive precordium
↑PP ; increased pulse pressure
Pulse pressure (from intra-arterial line) ≥ 35 mmHg or bounding pulses clinically
↑HR ; tachycardia
Heart rate ≥ 170 beats per minute in absence of treatment with chronotropic drugs
↑RR ; tachypnea
Respiratory rate ≥ 70 breaths per minute, including IMV rate if applicable
Liver ⁺
Liver palpable ≥ 3 cm below right costal margin
IMV
Requiring intermittent mandatory ventilation at time of examination
CPAP
On continuous positive airway pressure ventilation ≥ 4 cm H ₂ O at time of examination
Reinstitution of IMV
Reinstitution of IMV (after being off IMV for at least 12 hours) required within 24 hours preceding examination and infant still requiring IMV at time of examination
Step-up
Need to increase level of ventilatory support (CPAP to IMV, no CPAP to CPAP or IMV) within 24 hours preceding examination after having previously decreased level of ventilatory support (for at least 12 hours) and still requiring CPAP or IMV at time of examination (unless need for increased ventilatory requirement is explained by acute complications such as pneumothorax, pulmonary infection, lobar atelectasis, or CNS depression) or initial institution of CPAP or IMV after 72 hours of age and still requiring CPAP or IMV at time of examination
Echo ⁺ ; "positive" echocardiogram
Echocardiographic LA/Ao ratio ≥ 1.15 or an increase in LA/Ao ratio ≥ 0.3 from any previous echocardiogram ; measurements made from leading edge to leading edge
X-ray ⁺ ; "Positive" roentgenogram
Presence of findings consistent with pulmonary plethora on chest roentgenogram plus any one of following :

1. Cardiothoracic(CT) ratio ≥ 0.60
2. Increase of CT ratio ≥ 0.05 from any previous roentgenogram
3. Definite cardiomegaly diagnosed by radiologist

monitor하는중 어느 시점에서 심잡음이 들렸거나 심잡음이 없는 경우라도 일정기간이상 인공호흡기에 의존하였다면, 도 1에서와 같이 세군으로 나누어환아의 임상소견에 해당하는 group의 flow sheet에 따라서 동맥관개존의 진단과정을 밟아나가도록 하였다 (도 2,3,4) 이렇게하여 임상적으로 의의있는 PDA가 진단된 환아에게는 투여의 금기가 되지 않는 경우 (표 5)를 제외하고 Indomethacin을 위관을 통하여 체중 kg 당 0.2 mg을 24시간 간격으로 투여하여 임상증상의 호전이 있을 경우는 추가투여하지 않았고, 효과가 없는 경우는 최고 3회까지 투여하였다. 혈액소 (Hemoglobin) 혈액소치 (Hematocrit), 혈소판수, BUN, creatinine, Bilirubin, 뇨비중, 혈중 Na, K 농도를 투약 하루전부터 투약 7일째까지 매일 측정하였다.

결 과

총 46명의 미숙아중에서 PDA는 15예에서 진단되어서 32.6%의 발생율을 보였다 (표 6). 동맥관개존환아 15예중 진단당시에 지속적 심잡음이 들린예가 3예 수축기심잡음이 들린예가 6예, 인공호흡기 치료를 일정기간 받았으며 진단당시 심잡음이 없었던 예가 6예였다 (도 5).

재태기간별 동맥관개존의 빈도를 보면 AGA (Appropriate for gestational age) 환아 37명중 14명 (37.8%)에서 PDA가 있었고 SGA (Small for gestational age) 환아 9명중 PDA는 1명 (11.1%)에서 있었으며 AGA군의 평균출생시 체중이 $1,639 \pm 366$ 그램, SGA군의 평균출생시 체중이 $1,925 \pm 302$ 그램으로 출생시체중이 적은 AGA의 미숙아군에서 PDA의 발생율이 현저히 높음을 알 수 있었다 (표 7).

PDA가 있는 군과 PDA를 동반치 않은군 사이의 임상적 특징을 보면 (표 8), PDA군에서 재태기간, 출생시 체중이 의의있게 적은것을 알 수 있고, 특히호흡곤란증후군 (IRDS)과의 합병율은 PDA군이 6배정도 높은 것을 알 수 있으며 호흡곤란증후군의 임상정도도 중증의 경우가 대부분이었다. 인공호흡기치료를 받은 경우도 PDA군에서 5배로 높으며 지속성 양성기도압 (CPAP)과 간헐적 강제호흡 (IMV)의 형태로 치료를 받은 경우가 대부분이었다. PDA군의 15명이 모두 울

Table 3. Conditions leading to exclusion of infant from monitoring

1. Birth weight less than 500gm
2. Nonviability of infant or moribund infant(dying in first 24 hr)
3. Congenital heart disease(other than PDA) detected immediately or subsequently by physical examination, noninvasive techniques, and/or cardiac catheterization
4. Other major congenital anomaly, including chromosomal anomaly
5. Hydrops fetalis
6. Admission to study facility nursery at over 14 days of age

Table 4. Guidelines of the study

- *Fluid administration : 60-100ml/kg/day + abnormal insensible loss 2.5ml/kg/hr in radiant warmer
- *Mechanical ventilation : Intermittent mandatory ventilation(IMV) - rate 20-25/min PEEP 4-8cmH₂O
Continuous positive airway pressure(CPAP) - 4-8cmH₂O
- *Nutrition : 90kcal/kg/day by 2 weeks of age
- *Echocardiography : Check M-mode echo in 72 hours of the birth and follow up if clue for PDA is present
5 MHZ transducer, calculation method : leading edge. Check LA/AO, LPEP/LVET (LVSTI), LVID_d
- *Check soon after birth and follow up if clue for PDA is present

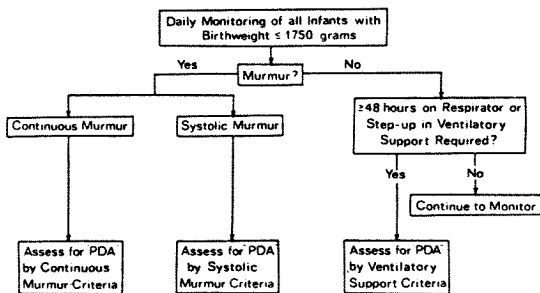


Fig. 1. Pathways for diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA).

혈성심부전의 징후를 보였으며 사망율은 PDA 없는 군에서 15.0%, PDA 군에서 40.0%로 PDA 군에서 현저히 높았다.

PDA 군과 PDA를 동반치 않은 군에서 M-mode 심에코도 측정결과를 보면 LA/AO비는 PDA 군에서 1.21 ± 0.18 로 PDA 없는 군에 비해 좌심방이 유의있게 커져 있음을 보여준다. LVIDd 및 FS도 PDA 군에서 증가되어 있음을 알 수 있었다. LVSTI는 두 군사이의 유의한 차이는 없었다(표 9).

PDA 군 15 명에 대한 개별적인 임상양상을 보면(표

10), 재태기간은 최소 26 주에서 35 주의 범위내에 있었으며 중등도 이상의 호흡곤란증후군과 합병된 예가 11 예로서 73.3%였고 처음으로 심잡음이 들리기 시작한 날은 생후 2 일에서 7 일사이였다. 이중 환자의 전 병경과를 통해 심잡음이 전혀 없었던 예가 2 예에서 있었다. 모든 환자에서 울혈성심부전의 임상징후가 있었으며 Indomethacin 치료는 10 예에서 행하였고 나머지 5 명은 Indomethacin의 금기사항이 있어서 통상적인 약물요법(수액제한, 이뇨제, Digitalization)을 하였다. 호흡곤란증후군외에 합병된 질환으로는 신생아 뇌로감염 급성신부전, 범발성 혈관내응고증(DIC), 저칼슘혈증, 뇌실내출혈, 범발성 신생아단순포진감염등이었다. 이들중 6 명이 사망하였는데, 사망 전 6 예에 대한 부검소견은 표 11에서 보는 바와 같다. 부검상 내경 3mm 내지 5mm의 큰 동맥관개존을 가지고 있었으며 6 예중 5 예에서 중등도이상의 호흡곤란증후군과 합병되었고 4 예에서 뇌실내출혈이 있음을 알 수 있었다.

도 6은 통상적인 심부전치료와 Indomethacin은 병행한 군과 통상적 치료만을 한 경우 결과를 비교한 것이다. 치료 48시간후의 상태를 보면 indomethacin을 투여한 10 예중 6 예에서 동맥관폐쇄를 보였으며, 이중

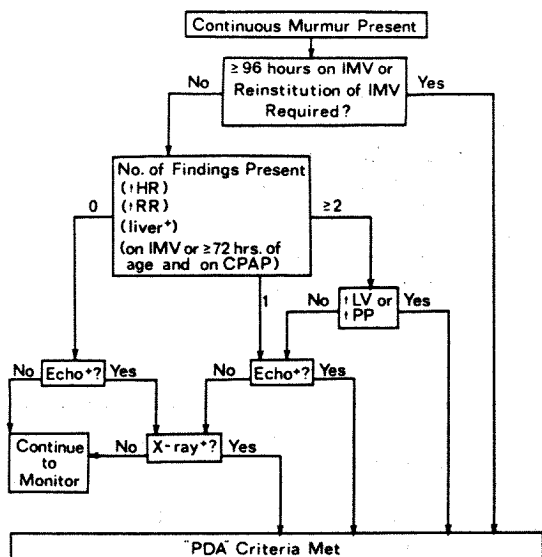


Fig. 2. Flow sheet for diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA) given presence of continuous murmur. Abbreviations used are IMV, intermittent mandatory ventilation; HR, heart rate; RR, respiratory rate; CPAP, continuous positive airway pressure; PP, pulse pressure; LV, left ventricular; Echo⁺, echocardiogram-positive; X-ray⁺, roentgenogram-positive.

Table 5. Contraindications for indomethacin trial

1. BUN 30 mg/dl
2. Serum creatinine 1.8 mg/dl
3. Total urine output 0.6 ml/kg/hr over the preceding 8 hrs
4. Platelet count $< 60,000/\text{mm}^3$
5. Evidence of bleeding diathesis
6. Clinical or radiographic evidence of necrotizing enterocolitis

Table 6. Incidence of PDA by birth weight

	500 —1249gm	1250 —1499gm	1500 —1749gm	1750 —2000gm	Total
No. monitored	6	11	11	18	46
No. with PDA(%)	3(50.0)	6(54.5)	2(18.2)	4(22.2)	15(32.6)

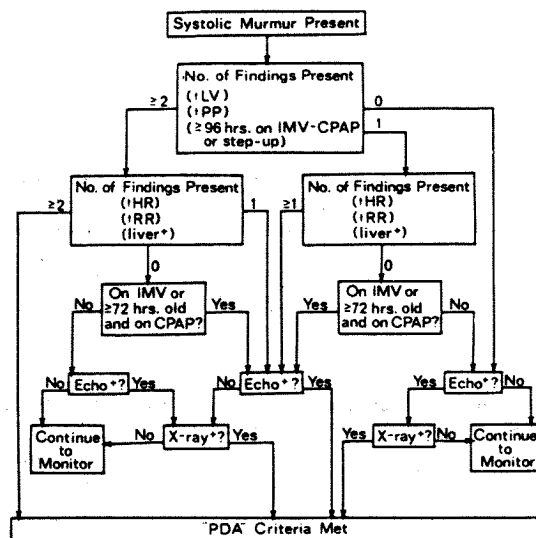


Fig. 3. Flow sheet for diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA) given presence of systolic murmur.

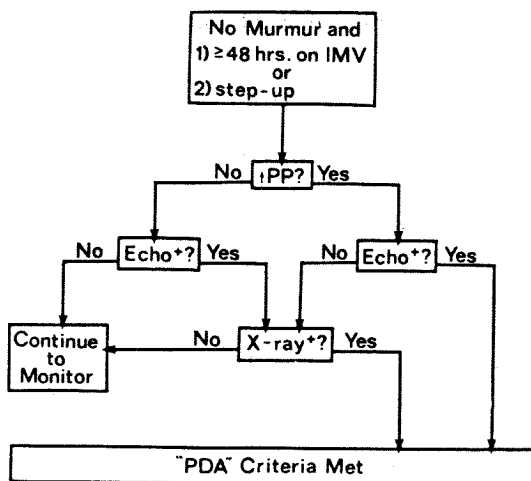


Fig. 4. Flow sheet for diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA) given no murmur but ventilatory requirements.

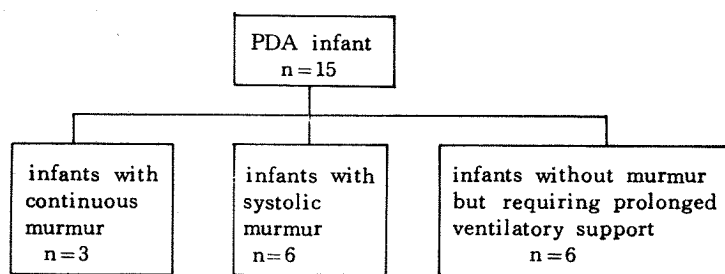


Fig. 5. Grouping of the PDA infants by murmur criteria.

Table 7. Incidence of PDA in Preterm infants

preterm infants	No.	gestation(wk.) (mean±1 SD)	birth weight(gm.) (mean±1 SD)	PDA (%)
ACA	37	31.4±2.8	1639±366	14 (37.8)
SGA	9	34.6±1.3*	1925±302*	1(11.1)*

* P<0.05 AGA: Appropriate for gestational age.
SGA: Small for gestational age.

Table 8. Clinical data of preterm infants

	Negative for PDA (%)	Positive for PDA (%)
Number	31	15
Birth weight(gm)	1670±268	1450±272*
Gestational age (wk)	32.3±2.2	30.8±2.3
RDS	4(12.9)	11(73.3)***
mild	1	1
moderate	2	2
severe	1	8
Ventilatory assistance	5(16.1)	12(80.0)***
GPAP only	3	4
GPAP + IMV	2	8
Congestive heart failure	0	15
Death	2(15.0)	6(40.0)**

*P<0.01 **P<0.05 ***P<0.001

CPAP: Continuous positive airway pressure.
IMV: Intermittent mandatory ventilation.

2예가 다시 열렸으나, 임상증상은 나타나지 않았고 퇴원시에는 완전 폐쇄되었다. 나머지 4명은 3회에 걸친 투여로도 계속적인 PDA가 있었는데 이중 2예는 자연 폐쇄되었고, 2명은 사망하였다. 통상적 치료만을 한 5

명중 1명은 자연폐쇄되었고 4명은 지속적 동맥관개존을 보였으며 사망하였다.

도 7에서는 indomethacin을 투여한 10명의 투약전후의 LA/AO비를 보여주고 있는데 투여후 LA/AO비의 유의있는 감소를 볼 수 있었다.

도 8은 한 환아에서 indomethacin 투여전 (좌측) 과 투여후 (우측) 의 M-mode 에코소견이다. 투약전의 LA/AO비 1.5가 투약후 0.89로 현저히 감소함을 알 수 있다. 도 9는 좌측은 환아의 단순흉부 X선 촬영으로서 심비대 및 폐혈관음영의 증가를 볼 수 있다. 우측은 제대동맥삽관을 통한 역행성대동맥촬영(Retrograde contrast aortography) 소견으로, 대동맥내 조영과 동시에 폐동맥내의 조영제출현을 볼 수 있어 동맥관을 통한 좌우단락의 존재를 알 수 있다.

Indomethacin 투여시의 혈중 전해질의 변화에 대하여는 투약 하루전과 투약 24시간 후, 투약후 일주일후의 수치를 비교하여 관찰하였다 (표 12).

혈중 나트륨과 칼륨의 농도는 투약전, 투약 24시간 후, 투약 일주일후의 전기간을 통하여 유의있는 변화는 없었으며 혈중 BUN치와 creatinine치는 투약 24시간후 유의있게 상승하였다가 투약 일주일후 정상범위로 환원됨을 알 수 있었다.

Table 9. Echocardiographic data of premature infants with and without PDA

Infants	LA/AO	Echo. measurements		
		LVID _d	FS (%)	LVSTI
with PDA	1.21±0.18	13.2±2.21	37.86±7.25	0.29±0.02
without PDA	0.93±0.23	10.6±2.13	32.44±6.78	0.31±0.03
p-value	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NS

LVID_d : Left ventricular diastolic internal dimension, FS: Fractional shortening,
LVSTI: Left ventricular systolic time interval, NS : Not significant.

Table 10. Clinical characteristics of PDA infants

Case No.	G.A. (wk)	B.W. (gm)	Gender	RDS	Age at onset of murmur	Age at onset of CHF(days)	Therapy	Outcome	Other morbidity
1	33	1650	F	None	2	7	indomethacin	improved	None
2	30	1720	M	Severe	None	4	indomethacin	improved	None
3	30	1290	F	Severe	2	9	indomethacin	improved	None
4	29	1350	M	Severe	4	9	indomethacin	improved	None
5	31	1640	F	Moderate	5	6	indomethacin	improved	None
6	35	1370	M	None	5	7	indomethacin	improved	UTI
7	33	1960	M	None	7	9	indomethacin	improved	None
8	32	1800	F	Severe	5	7	indomethacin	improved	None
9	26	1200	F	Severe	7	6	indomethacin	No response*	ARF, DIC
10	26	1200	F	Severe	7	5	indomethacin	No response*	Hypocalcemia
11	28	1380	F	Severe	5	5	UMT	improved	IVH
12	32	1430	M	Moderate	7	12	UMT	No response*	IVH, NHSVinf
13	32	1400	M	None	2	7	UMT	No response*	NHSVinf.
14	29	1310	M	Mild	5	6	UMT	No response*	IVH
15	28	1230	F	Severe	None	?	UMT	No response*	IVH

* Autopsy was done, UTI: Urinary tract infection, ARF: Acute renal failure, DIC: Disseminated intravascular coagulation, IVH: Intraventricular hemorrhage, NHSVinf: Neonatal herpes simplex infection.

Table 11. Autopsy findings of the infants

Case No.	Birth weight (gm)	Clinical diagnosis	Postmortem findings
9	1200	RDS, PDA, DIC, ARF	RDS, PDA (4mm), ATN, IVH, SAH, Pul. edema
11	1380	RDS, PDA	RDS, PDA (4mm), IVH, SAH
12	1430	RDS, PDA, IVH	RDS, PDA (3mm), IVH, NHSV infection in liver
13	1400	PDA, NHSV infection	PDA (3mm), NHSV infection in liver, lung, adrenal
14	1310	RDS, PDA, IVH	RDS, PDA (4mm), IVH, Pulmonary hemorrhage
15	1230	RDS, IVH, DIC	RDS, PDA (5mm), VSD (2.5mm), Pulmonary edema

DIC : Disseminated intravascular coagulation
SAH : Subarachnoid hemorrhage
ARF : Acute renal failure
NHSV infection : Neonatal herpes simplex infection

ATN : Acute tubular necrosis
IVH : Intraventricular hemorrhage
VSD : Ventricular septal defect

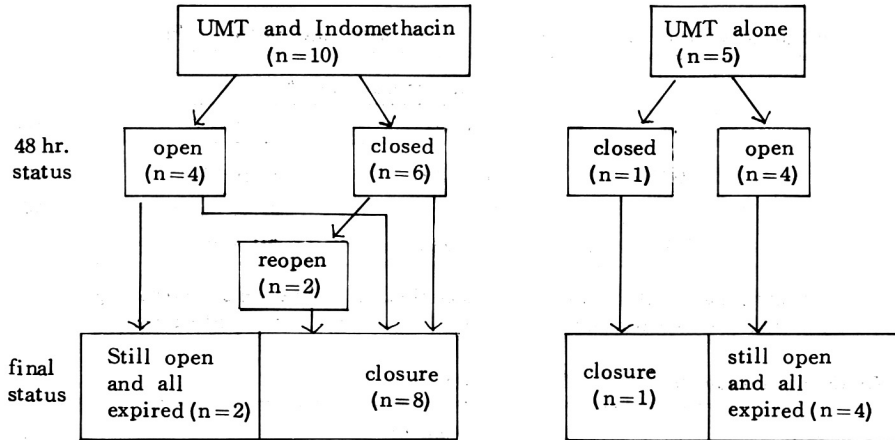


Fig. 6. Closure rates of indomethacin and usual medical therapy in PDA infants.

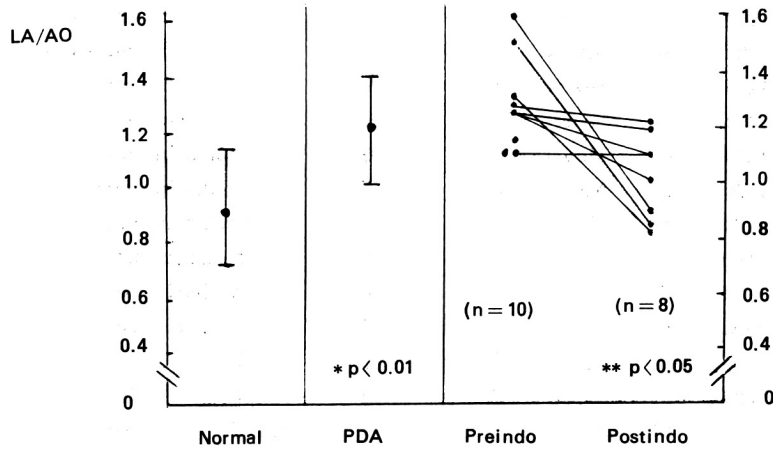


Fig. 7. Effect of indomethacin on the echocardiographically derived ratio between left atrium and aortic diameter.

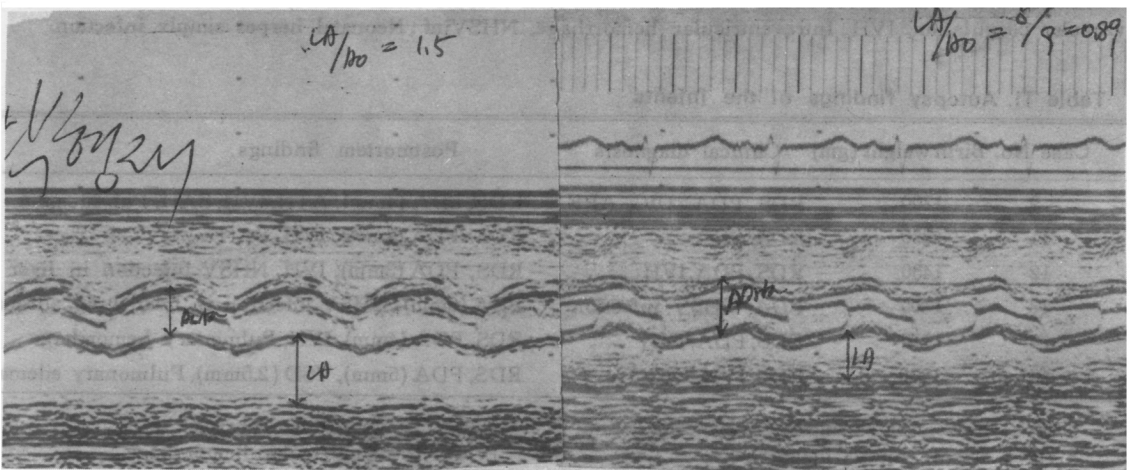


Fig. 8. M-mode echocardiograms from one infant before(left) and after(right) indomethacin trial. Ao=aortic root diameter at the level of the valve cusps; LA=the left atrial diameter.

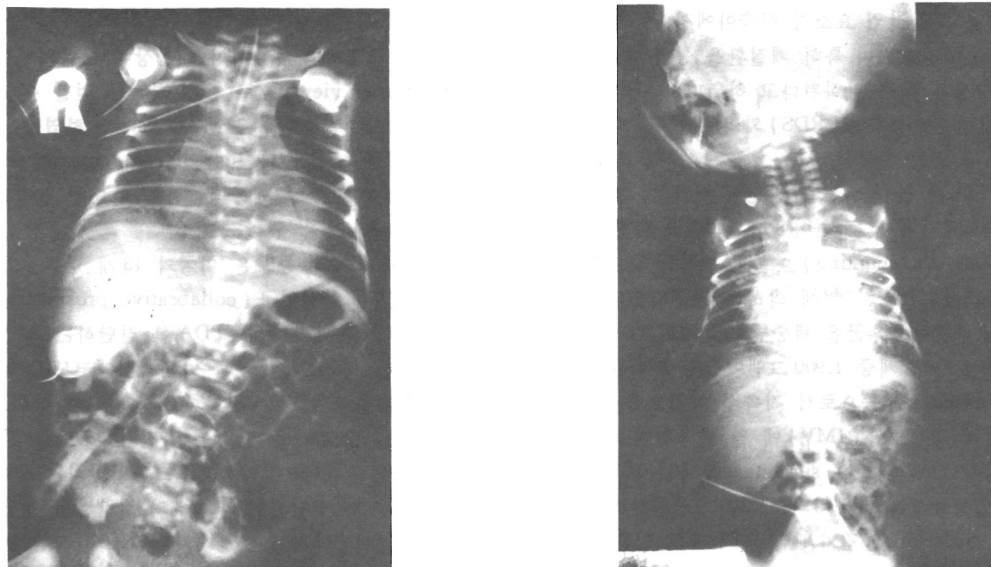


Fig. 9. Chest X-ray and retrograde contrast aortography.

Table 12. Plasma electrolyte values in infants before, during, after Indomethacin therapy

Electrolyte	Pre-treatment	Indomethacin	Post-treatment
Na (mEq/L)	137.1±3.75	135.3±6.71	136.5±3.44
K (mEq/L)	4.06±0.61	4.89±0.66	4.45±0.88
BUN (mg/dL)	12.2±5.45	23.96±14.3 *	15.79±7.37
Creatine (mg/dL)	1.06±0.31	1.83±0.24 *	0.9±0.39

* p < 0.05

고 안

1900 년 Gerard 는 동맥관의 폐쇄는 두단계에 걸쳐서 일어남을 밝혔다¹⁰⁾¹¹⁾. 정상만삭아에서는 생후 수시간 내지 수일후에 일어나는 생리적인 폐쇄이후에 수개월에서 수년에 걸쳐서 해부학적 폐쇄가 일어난다고 하였다^{11)~13)}. 미숙아에서의 PDA는 짧은 재태기간으로 인한 동맥관의 산소나 다른 Vasoactive agent (Acetylcholine, bradykinin, endogenous catecholamine, prostaglandin E₁, PGE₂) 에 대한 수축반응의 저하때문인 것으로 알려졌다¹⁴⁾¹⁵⁾. 그러므로 미숙아에서의 동맥관개존은 만삭아에서의 해부학적 결함에 의한 동맥관개존과는 달리, 생리적인 단계의 폐쇄지연으로 볼 수 있다.

며, 일종의 생리적 현상이라고 할 수 있으나, 이를 통해 단락 (shunt) 의 크기와 방향에 따라 그 임상적인 의의가 결정된다.

Hornblad 등¹⁶⁾ 은 생후 동맥관의 개폐를 결정하는 요인으로 유전적인 요인¹⁷⁾, 구조적 생리적인 미성숙 및 미숙아의 특수한 폐혈관구조¹⁸⁾¹⁹⁾ 와 산소에 대한 부적절한 동맥관의 반응을 들었다.

최근 들어서는 정상태아기에서 태아순환의 주역할을 담당하는 동맥관개존의 유지에 prostaglandin 이 중요한 역할을 함이 밝혀졌다^{20)~22)}. Prostaglandin 의 생성 부위는 불분명하나, 아마도 PGE₂ 와 PGI₂ 는 동맥관내역에서 생성되어 그 활동이 혈관벽내 근육세포에 국한되어 진다고 하였다. Prostaglandin 은 성인에서는 혈중내 매우 극소량 존재하며 이들중 대부분은 폐에서의 빠른 파괴로 인해 활성화 되지 못하는 반면, 태아에서는 낮은 폐혈류로 인해 폐에서의 파괴가 적고, 태반에서 prostaglandin 의 생성으로 말미암아 성인에 비해 매우 높은 혈중농도를 유지하게 되어 ductal patency 를 유지한다²⁰⁾²¹⁾. 출생후 태반내 생성원이 없어지고 폐에서의 대사 및 제거가 증가됨에 따라 순환 PGE₂ 의 빠른 제거가 이루어져서 산소에 대한 동맥관수축효과와 아울러 폐쇄하게 된다. 그러나 재태연령이 낮은 경우, 산소 및 prostaglandin 에 대한 효과가 매우 다양하여²⁰⁾ 동물실험에서 PGE₂ 와 PGI₂ 는 재태연령이 낮은 경우 성숙한 동물에 비해 동맥관에 대한 영향력이 상당히 큼을 관찰하였다.

위와 같은 복합적인 요소가 미숙아에서의 지속적인 동맥관개존을 일으키며 특히 폐질환을 동반한 경우 이로 인한 증상은 더욱 악화된다고 하였다. 미숙아에서 PDA와 호흡곤란증후군(RDS)와의 관계에 대하여는 과거로부터 널리 연구되었고, 호흡곤란증을 가진 미숙아에서 PDA가 잘 동반됨을 발견한 이래²⁹⁾, 호흡곤란증후군의 회복기에 있는 환자에서 PDA를 통한 좌우 단락(Lt-to-Rt shunting)으로 심부전을 일으킨다는 사실이 여러보고^{21,24)-26)}에 의하여 확인되었다. Jacob 등²⁷⁾은 호흡곤란증후군을 체중별로 3개의 임상영역으로 분류하여 출생 체중 1,900그램 이상의 환아는 병인 자체가 surfactant 부족으로서 지속성 양압호흡(CPAP)이나 간헐적 강제호흡(IMV)에 잘 반응하며, 1,200그램 이상 1,900그램 미만은 surfactant 부족과 PDA 양자에 의한 임상증상을 나타내며, 1,200그램미만의 미숙아에서는 surfactant 결핍자체보다 PDA로 인한 단락에 의해 증상이 악화되므로 이에 따른 신속한 처치(약물요법 또는 수술)가 이루어져야 한다고 하였다.

미숙아에서 PDA의 발생율은 1972년 Kittermann 등⁵⁾에 의한 보고이래 많은 연구결과^{11,25,28,29)}가 있었으나 각자 진단기준이 달라 서로 비교하기는 어렵다. 이들 보고중 대다수가 흉부청진상 심잡음, 맥압의 증가, 전흉부운동증대등의 임상소견에 의거하여 PDA를 진단하였는데, Thibeault 등³⁰⁾은 호흡곤란증후군이 있는 환자에서 역행성 대동맥조영술을 이용하여, 심잡음이 없는 환자의 상당수에서 좌우단락이 큰 PDA가 존재함을 밝히고, 그는 동맥관개존시 심잡음은 ductus의 크기, 양대동맥간 압력차이, 피의 유속(flow velocity)의 세 요소가 상호작용하여 하나의 와류(turbulence)를 형성함으로 생긴다고 하였는데, 양측 동맥관의 압력차이가 적고 단락의 흐름이 낮은 경우, 동맥관의 크기가 크더라도 심잡음은 없을 수 있다고 하였다. 또한 환아가 인공호흡기조절하에 있는 경우 청진시 반드시 호흡기를 중지하고 청진하는 것이 바람직하다고 하였다.

1974년 Silverman 등²⁸⁾이 M-mode 심에코도로 대동맥간에 대한 좌심방의 비를 측정하여 이 수치가 증가할 경우, PDA 진단에 유용함을 보고하였다. 그러나 Hirschklau 등³¹⁾은 좌심방의 크기는 난원공(PFO)의 크기, 좌심실의 수축력과 탄성에 좌우되며 실제로 좌심방이 확장되었어도 초음파의 방향에 따라 형상이 굴절되어 보일 수 있고, 특히 좌심방이 상하축으로 확장된 경우 통상의 parasternal long axis view로는 false negative finding을 보일 수 있으므로 정확한 진단을 위하여 LA/AO치 외에 LVIDd, FS, LVSTI를 동시에

측정함이 필요하다고 하였다. Valdes 등³²⁾은 Dextrose water을 조영제로 사용하여 쇄골상부 초음파촬영(Supra-sternal view)으로 같은 결과를 얻을 수 있으며 dye에 의한 부작용을 없앨 수 있다고 하였는데, 위의 역행성대동맥조영술과 suprasternal contrast echocardiography은 모두 제대동맥삽관이 필요한 점에서 관혈적 방법이라고 할 수 있겠다.

1978년 Ellison 등⁶⁾은 미국의 13개 병원을 대상으로 한 집단전향성연구(collabrative prospective study)를 실시하였는데 이들은 PDA를 진단하는 데 있어, 이학적 소견, 흉부 X선, M-mode 심에코도, 인공호흡기 적용법등의 여러 진단기준을 가지고 임상적으로 의의가 있을 정도의 큰 단락을 가진 PDA만을 진단하였다. 만 4년간 3,559명의 1,750그램미만의 미숙아중 752명의 PDA가 진단되어 21.1%의 발생율을 보였다. 본 저자들의 연구에서는 출생시 체중 2,000그램미만의 미숙아 46예중 PDA는 15예로 32.6%의 발생빈도를 나타냈으며 그중 1750그램미만 환자만을 대상으로 한다면 28예중 11예로서 39.3% 발생을 보이고 있다. 이는 한 병원에서의 통계이며, 대상집단이 적기때문으로 생각된다. 총 15예의 PDA중 6명에서 진단당시 심잡음이 없었으며 이들은 모두 중증이상의 호흡곤란증후군과 합병되었었고 그로 인한 장기간의 인공호흡(CPAP + IMV)을 받고 있었다. 총 15명의 PDA환아중 3명은 1250그램미만의 미숙아로서 전술한 Jacob의 분류대로 주된 임상증상이 동맥관을 통한 상당량의 좌우단락으로 인한 심부전 증세를 보인 예였다. Jacob은 위와 같은 초저체중 출생아(VLBW)의 경우, 폐동맥총내 근육층의 결여로 폐혈관 저항이 생후 즉시, 그보다 큰 미숙아에 비해 급격히 감소하여 좌우단락(Lt-to-Rt-shuntig)의 크기가 빨리 증가한다고 하였다. 만일 환아가 양압성인공호흡을 받을 경우 저산소 혈증과 산혈증의 완화로 인하여 폐혈관 저항은 더욱 감소된다. 이에 심부전은 악화되고, 질식증(Asphyxia)의 출생력이 있을 경우 허혈성 심근손상이 부가되어 좌심실의 기능이 악화된다고 하였다.

15예의 PDA환아중 호흡곤란증후군(RDS)이 합병된 예가 11예로 73.3%였고, 인공호흡을 받은 예가 PDA가 없었던 군에 비해 80%로서 다섯배나 높았다. 위의 결과는 PDA와 호흡곤란증후군의 상호 연관성을 잘 나타내주는 현상으로서, 이것은 Johnson 등³³⁾이 말한 바와같이 미숙아에서의 동맥관을 통한 조기의 좌우단락(Lt-to Rt shunting)으로 인한 심폐기능부전이 실제 임상에서는 종종 훨씬 적게 발견 및 처치되어 지며 이러한 미숙아의 높은 이병율과 사망율을 감소시

키기 위하여는 PDA와 호흡곤란증후군간의 상호연관성에 대한 지식과 관심, 조기치료가 필요함을 뒷받침하는 소견으로 생각된다.

전 PDA환아중 1예에서 심한 저칼슘혈증이 동반되었는데, Hammerman 등³⁴⁾은 심한 저칼슘혈증시에 cyclic GMP의 혈중 농도가 낮아져서 ductus를 수축시키는 $\text{PGF}_2\alpha$ 의 작용이 저해되는 반면 ductus를 개방시키는 PGE_2 의 작용이 상승된다고 하였는데 이로 인해 indomethacin의 투여에도 불구하고 반응이 없었던 것으로 추측된다.

6예에서 행한 부검소견상 1예에서 생전에 발견치 못했던 2.5mm의 심실중격 결손이 있었다. 저자들이 도입한 Ellison 등⁶⁾의 연구에 제시된 진단기준에서의 문제점은 PDA와 비슷한 임상양상을 보일 수 있는 심실중격결손(특히 supracristal defect) 총동맥간증(Truncus arteriosus), A-V fistula와의 감별이다. 만일 의심될 경우 2-dimensional echocardiography 및 관혈적 심도자검사도 필요하리라 생각된다. 본 연구에서 총 9예의 살아남은 환아에서 퇴원당시 심잡음이 들리는 경우는 한 예도 없었다. 미숙아에서 PDA의 치료는 크게 약물치료법과 수술이 있다. 미숙아에서 수분공급을 제한치 않을 경우 PDA로 인한 심부전의 위험이 증가됨³⁵⁾은 밝혀졌으므로 우선 수액량을 하루유지수분량(maintenance fluid)의 75~80%로 제한하고 만일 심부전증세가 있을 경우 Digitalization 및 diuretics를 투여한다.

1976년 Heyman⁹⁾과 Friedman⁸⁾이 PDA를 가진 미숙아에게 prostaglandin synthetase inhibitor인 indomethacin과 aspirin을 투여한 결과 임상적으로 ductal closure을 일으킴과 동시에 M-mode 심에코그래피에서 증가했던 LA/AO비가 정상치와 환원됨을 보고하였다. 산과영역에서 미숙아의 출산을 연기하기 위한 목적으로 prostaglandin synthetase inhibitor을 산모에게 쓰는 경우가 더러 있는데 이 경우 태아나 신생아에서 나타날 수 있는 영향에 대해 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 이 약물들이 태반을 통과하며 반감기도 어른에 비하여 길고, 임신한 양에게 지속적인 aspirin이나 indomethacin을 투여시에 출생전에 동맥관이 폐쇄될 수 있음은 동물실험에서 입증되었다³⁶⁾. 또한 장기간 다량의 아스피린을 임신중 복용한 임신부에서 자궁내 동맥관의 폐쇄로 심부전을 일으킨 예도 보고된 바 있다³⁷⁾.

Halliday 등³⁸⁾은 1,500그램미만의 미숙아 36명을 대상으로 indomethacin을 투여한 결과 67%에서 ductal closure을 가져왔다고 하였다. Rudd 등³⁹⁾도 1500그램

미만의 미숙아 30명을 대상으로 double blind study 결과 indomethacin 투여군에서 86%의 폐쇄율을 보였으나 잦은 재발이 문제라고 하였다.

Gersony 등⁷⁾의 National collaborative study에서 double blind study 결과 대조군에서 35%, 투여군에서 79%의 동맥관폐쇄율을 보였다. 저자들은 투여금기증이 없는 10명의 PDA에서 indomethacin을 투여하였는데 8명에서 동맥관 폐쇄를 일으켜서 폐쇄율 80%을 나타내었고 투여금기증이 있어 통상적보존요법을 행한 5예에서는 1예에서만 폐쇄되어 20%의 폐쇄율을 보였다. 이들 10명을 M-mode 심에코촬영을 하여 LA/AO비를 측정결과, 투여전 LA/AO비에 비해 투약후 그 비율이 유의있게 감소됨을 알 수 있었다.

Indomethacin을 투여중 다수에서 다양한 정도의 신기능부전을 보이는 수가 있다^{7)-9,38)-41)}. 즉 뇨량감소, 혈중 BUN, creatinine치의 상승, 뇨중 나트륨의 감소 등이다. 이러한 indomethacin의 신기능장애의 원인은 indomethacin이 prostaglandin의 Antidiuretic Hormone에 대한 억제작용을 제거함으로써 수분배설을 저하시킴과 동시에 Aldosterone 대사에 길항작용을 하기 때문으로 생각되어 진다^{38,41)}. Cifuentes 등⁴¹⁾은 위의 부작용들은 dose related response이며 일과성으로서 정상으로 환원되므로 영구적 신장장애는 오지 않는다고 하였다.

본 연구에서 indomethacin 투여후 혈중 전해질의 변화는 혈중 나트륨 및 칼륨치는 투여전후를 통하여 별 변화가 없었던 반면 혈중 BUN 및 creatinine치는 투여 24시간 후 증가하였다가 투여 1주일후에 정상으로 돌아옴을 볼 수 있었다. 혈중 나트륨치의 변화가 없었던 이유로서 저자들은 환자치료 과정중 furosemide(Lasix)의 투여가 소변으로의 나트륨배설을 촉진시킨 결과로 추측하였다.

Mahony 등⁴⁰⁾은 동맥관을 통한 다량의 좌우단락은 Branchopulmonary dysplasia(BPD), 괴사성장염, 두개내 출혈 및 사망율을 높이므로 초저체중신생아(VL-BW)의 경우, PDA로 인한 임상증상이 생기기 전에 출생직후부터 예방적인 indomethacin의 투여를 권장하고 있다⁴²⁾.

미숙아의 PDA에 대한 외과적 수술법은 Gross 등⁴³⁾에 의해 1939년 처음 시도되었고 이 수술적 요법은 재태연령이 매우 낮고 indomethacin에 대한 반응이 없는 초저체중출생아(VLBW)에게 주로 시행되어 왔다. Gersory 등⁷⁾은 indomethacin을 kg당 0.2mg으로 3회투여후에도 반응이 없는 경우 수술할 것을 권하였다. 미숙아의 대동맥궁(aortic arch)과 동맥관주위의 해부

학적 구조는 크아이나 성인과는 매우 달라서 동맥관은 좌측쇄골하동맥 (Left subclavian artery) 과 동맥관사이의 대동맥내경보다 훨씬 크며 PDA를 통해 직접 하행대동맥으로 arch를 그리며 주행하는 형상을 보여 외과외가 이 구조에 익숙치 못할 경우 좌측폐동맥을 ductus로 오인하게 되는 예가 많다고 하였다⁴⁶⁾⁴⁷⁾.

신생아학의 발전과 의료장비의 발달에 힘입어 오늘날은 체중 1500그램미만의 미숙아의 생존율은 과거와 비교하여 현저히 증가하였으나, 아직도 생존아들에서 여러 집중처치에 따르는 후유증 (Bronchopulmonary dysplasia, Retrolental fibroplasia, Intracranial hemorrhage)을 예방할 방법은 없으므로 이러한 후유증을 최소화시키며 또한 미숙아 사망율을 저하시키기 위하여는 동맥관개존에 대한 임상적인 의의와 신속한 처치에 대한 올바른 인식이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

1984년 2월부터 1985년 2월까지 만 일년간 이화대학병원 신생아중환자실에 입원한 재태연령 36주 미만, 출생시 체중 2,000그램미만의 미숙아를 대상으로 동맥관개존의 발생률과 치료에 대한 전향성 연구 (prospective study) 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총 46명의 미숙아중 임상적 증상을 나타낸 동맥관개존을 가진 환아는 15명으로 32.6%의 발생률을 보였다.

2) 동맥관개존을 가진 환아군에서 호흡관란증후군과 합병하는율은 73.3%로서 동맥관개존이 없는 군 (12.9%)에 비하여 6배 높았다.

3) 인공호흡을 받은 경우는 동맥관개존이 있는 군에서 80%로서 없는 군 (16.1%)에 비해 5배 높았다.

4) 동맥관개존이 있는 군에서의 사망율은 40%로서 없는 군 (15%)에 비하여 유의하게 사망율이 높았다.

5) M-mode echo 도상 동맥관개존군의 LA/AO 비는 1.21 ± 0.18 로서 없는 군 (0.93 ± 0.23)에 비해 유의하게 증가하였다.

6) indomethacin을 투여한 10명의 동맥관개존을 가진 환아중 8명이 폐쇄하여 80%의 폐쇄율을 보였다.

7) indomethacin 투여전의 평균 LA/AO치는 1.21 ± 0.18 이었고, 투약 48시간후의 LA/AO치는 1.15 ± 0.13 이었다.

8) indomethacin 투여 전후의 혈중 전해질의 변화는 혈중 나트륨 및 칼륨치는 투여 전후를 통하여 의의있는 변동은 없었고, 혈중 BUN 및 creatinine치는 투여중 상승하여 투약 1주후 정상으로 환원하였다.

REFERENCES

- 1) Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ et al: Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome in preterm infants. *J PEDIATR* 69: 61-70, 1966
- 2) Krovets LJ, Rowe RD: Patent ductus, prematurity and pulmonary disease. *N Engl J Med* 287: 513-514, 1972
- 3) Jones RW, Pickering D: Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 52: 274-279, 1977
- 4) Brown ER: Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J PEDIATR* 95: 865-870, 1979
- 5) Kitterman JA, Edmund LH, Gregory GA et al: Patent ductus arteriosus in premature infants. *N Engl J Med* 287: 473-477, 1972
- 6) Ellison RC, Peckham GJ, Lang P et al: Evaluation of the infant for patent ductus arteriosus. *Pediatr* 71: 364-372, 1983
- 7) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC et al: Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *J PEDIATR* 102: 895-906, 1983
- 8) Friedman WF, Hirshklau MJ, Printz MP: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the preterm infant. *N Engl J Med* 295: 526-529, 1976
- 9) Heymann MA, Rudolph AM, Silvermann NH: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 295: 530-533, 1976
- 10) Gerard J: De L'obliteration du canal arterial. *Les theorie, et les faits, J Anat Physiol Paris* 36: 323-327, 1900
- 11) Baylen BG, Meyer RA, Kaplan SK: The critically ill premature infant with patent ductus arteriosus and pulmonary disease-An echocardiographic assessment. *J PEDIATR* 86: 423-432, 1975
- 12) Moss AJ, Emmanouilides G, Duffie ER: Closure of the ductus arteriosus in the newborn

- infant, *Pediatrics* 32: 25-30, 1963
- 13) Moss AJ, Emmanoilides G, Adams FH: *Response of ductus arteriosus and pulmonary and systemic arterial pressure to changes in oxygen environment in new-born infant. Pediatrics* 33: 937-941, 1964
- 14) McMurray DM, Heymann HA, Rudolph AM et al: *Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: Response to oxygen and vasoactive agents in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. Pediatr Res* 6: 693-700, 1972.
- 15) Weiss IO, Heymann MA, Rudolph AM et al: *The pattern and mechanism of response of oxygen by ductus arteriosus and umbilical artery. Pediatr Res* 6: 696-700, 1972
- 16) Hornblad PY: *Ductus arteriosus and mechanism of closure. N Engl J Med* 28: 566-570, 1970
- 17) Polani PE: *Factors in the causation of persistent ductus arteriosus. Ann Hum Genet* 24: 443-448, 1960
- 18) Naye RL: *Arterial change during the perinatal period. Arch Pathol* 71: 121-124, 1961
- 19) Wagenvoort CA, Neufeld HN, Edwards JE: *The structure of the pulmonary arterial tree in fetal and early postnatal life. Lab Invest* 10: 751-756, 1961
- 20) Clyman RI, Heyman MA: *Pharmacology of the ductus arteriosus. Pediatr Clin North Amer* 28: 77-84, 1981
- 21) Coceani F, Olley PM: *The response of the ductus arteriosus to prostaglandins Can J Physiol Pharmacol* 51: 220-226, 1973
- 22) Heymann MA, Rudolph AM: *Effect of the acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in the fetal lambs in utero. Circ Res* 38: 418-422, 1976
- 23) Rudolph AM, Drorbaugh JE, Auld, Pam, Nadas AS: *Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome, Pediatrics* 27: 551-556, 1961
- 24) Siassi B, Emmanoilides GC, Cleveland RJ: *Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. J PEDIATR* 74: 11-19, 1969
- 25) Neal WA, Bessinger FB, Hunt CE: *Patent Ductus Arteriosus complicating respiratory distress syndrome, J PEDIATR* 86: 127-131, 1975
- 26) Lees MH: *Patent ductus arteriosus in premature infants-a diagnostic and therapeutic dilemma. J PEDIATR* 86: 132-134, 1977
- 27) Jacob J, Gluck L, DiSecca T: *The contribution of PDA in the neonate with severe respiratory distress syndrome. J PEDIATR* 96: 79-87, 1980
- 28) Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA et al: *Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. Circulation* 50: 821-825, 1972
- 29) Siassi BJ, Blanco C, Cabal LA: *Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low birth weight infants: A prospective analysis of 150 consecutively born infants. Pediatrics* 57: 347-351, 1976
- 30) Thibeault DW, Emmanoilides GC, Nelson RJ: *Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome in preterm infants. J PEDIATR* 80: 120-126, 1975
- 31) Hirshklaus MJ, Dissessa TG, Higgins CB: *Echocardiographic diagnosis: pitfalls in the premature infant with a large patent ductus arteriosus. J PEDIATR* 92: 474-477, 1974
- 32) Valdez-Cruz LM, Dudell GG: *Specificity and accuracy of echocardiographic and clinical criteria for diagnosis of patent ductus arteriosus in fluid restricted infants. J PEDIATR* 98: 298-305, 1978
- 33) Johnson DS, Rogers JM, Null DM et al: *The physiologic consequences of the ductus arteriosus in the extremely immature newborn. Clin Res* 26: 826-832, 1978
- 34) Hammerman C, Edelman AI, Gartner LM: *Hypocalcemia and patent ductus arteriosus. J PEDIATR* 94: 961-963, 1979
- 35) Bell EF, Warburton D, Stonstreet BS, et al: *Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in the premature infants. N Engl J Med* 302: 598-604, 1980

- 36) Heymann MA, Rudolph AM: *Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in the fetal lambs in utero.* *Circ Res* 38: 418-422, 1976
- 37) Arcilla RA, Thilenius OG, Ramiger K: *Con- gestive heart failure from suspected ductal cl- osure in utero.* *J PEDIATR* 75: 74-78, 1969
- 38) Halliday HL, Hirata T, Brady JP: *Indometha- cin therapy for large patent ductus arterio- sus in the very low birth weight infants: Re- sults and complications.* *Pediatrics* 64: 154- 159, 1979
- 39) Rudd P, Montanez P, Hallidies-Smith K, et al : *Indomethacin treatment for Patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: Double blind trial.* *Arch Dis Child* 58: 267- 270, 1983
- 40) Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA : *Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants.* *N Engl J Med* 306: 506-510, 1982
- 41) Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW: *Indometha- cin and renal failure in premature infants with persistent patent ductus arteriosus.* *J PE- DIA TR* 85: 583-587, 1979
- 42) Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I : *Medical management of small premature infants with symptomatic patent ductus arteriosus.* *J PEDI- ATR* 92: 467-473, 1978
- 43) Gross RE: *Surgical management of patent duc- tus arteriosus.* *Ann Surg* 110: 321-325, 1939
- 44) Brandt B, Marvin WJ, Ehrenhaft JL et al : *Li- gation of Patent ductus arteriosus in prema- ture infants.* *Ann Thorac Surg* 32: 167-172, 1981
- 45) Gomez R, Moreno F, Burgueros M et al: *Ma- nagement of patent ductus arteriosus in pre- term babies.* *Ann Thorac Surg* 29: 459-467, 1980
- 46) Fleming WH, Sarafian LB, Kugler JD, Nelson RM: *Ligation of patent ductus arteriosus in premature infant: Importance of accurate ana- tomic definition.* *Pediatrics* 71: 373-375, 1983
- 47) Pontius RJ, Danielson GK, Noonan JA: *Illu- sion leading to surgical closure of the distal left pulmonary artery instead of ductus arte- riosus.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 107-110, 1981