

극소저체중출생아에서 Ibuprofen에 의한 동맥관 폐쇄와 자궁 내 염증과의 관계

동국대학교 일산병원 소아청소년과
선한수·이정배·김인욱·김수현·이정하·김도현·김희섭

Association with Ductus Arteriosus Closure by Ibuprofen and Intrauterine Inflammation in Very Low Birth Weight Infants

Han-Su Seon, M.D., Jung-Bae Lee, M.D., In-Uk Kim, M.D., Soo-Hyun Kim, M.D.,
Jung-Ha Lee, M.D., Do-Hyun Kim, M.D., and Hee-Sup Kim, M.D.

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

Purpose : Ibuprofen is an inhibitor of prostaglandin synthesis and used to close a patent ductus arteriosus (PDA) of preterm infants. This study investigated the association between the response to ibuprofen treatment for PDA and maternal intrauterine inflammation in preterm infants.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of very low birth weight (VLBW) infants diagnosed with PDA, who are admitted immediately after birth in the neonatal intensive care unit at Dongguk University Ilsan Hospital between March 2010 and May 2013. After the first cycle of ibuprofen therapy, infants whose ductus arteriosus was closed and not closed were classified as Responders and Non-responders I, respectively. After the second cycle of ibuprofen therapy, infants with persistent PDA were classified as Non-responders II. We performed multiple logistic regression analysis to determine the most important factor associated with persistent PDA.

Results : After the first cycle of ibuprofen therapy, the numbers of Responders and Non-responders I were 40 and 14, respectively. Rate of cesarean section was significantly lower in Non-responders I than that of Responders ($P=0.023$). In addition, Rate of maternal amnionitis in Non-responder I was significantly higher than that of Responders ($P=0.016$). By multiple logistic regression analysis, maternal amnionitis was found to be a significant risk factor of the failure of ductus arteriosus closure after the first cycle of ibuprofen treatment ($P=0.039$).

Conclusion : The present study shows that maternal amnionitis is an independent risk factor for the treatment failure after the first cycle of ibuprofen therapy in VLBW infants with PDA.

Key Words : Patent ductus arteriosus, Intrauterine inflammation, Amnionitis, Very low birth weight infant

미숙아에서 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존증(he-modynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)은 동맥관을 통한 좌우 단락(shunt)을 일으켜 여러 질환(심각한 신생아 호흡곤란 증후군, 인공호흡기 사용

기간의 증가, 폐출혈, 기관지폐 이형성증, 신생아 과사성장 염, 신 기능 저하, 뇌실내 출혈, 뇌실주변 백질연화증, 뇌성 마비)의 이환율과 주산기 사망률을 높이므로 적절한 치료가 필요하다.¹ 미숙아 PDA의 발생은 출생 시 재태주령,² 산전 스테로이드에 대한 노출,³ 저체중아, 감염, 산모의 전자간증 등과 연관 있는 것으로 알려져 있으며, 출생 후 동맥관의 폐쇄는 prostaglandin의 농도 변화와 prostaglandin에 대한 동맥관의 민감도와 관련이 있다.^{4,5}

접수 : 2013년 7월 25일, 수정 : 2013년 8월 9일

승인 : 2013년 8월 16일

주관책임자 : 김도현, 410-774 경기도 고양시 일산동구 식사동 814

동국대학교 일산병원 소아청소년과

전화 : 031)961-7184, Fax : 031)961-7188

E-mail : dayeongl@dumc.or.kr

1976년 Friedman 등⁶과 Heymann 등⁷에 의해 비스테로이드성 소염제로 prostaglandin 생산을 억제하는 동맥관 폐쇄 유도제가 제시되었으며, 이후 indomethacin이 꾸준히 사용되어 왔다. 하지만 indomethacin은 신장,⁸ 장간막,⁹ 뇌¹⁰로 가는 혈류를 감소시켜 신부전, 신생아 괴사성장염, 뇌실 내 출혈 등의 부작용을 야기할 수 있다. 반면 최근에는 동맥관 폐쇄를 유도하는 비스테로이드성 소염제로 ibuprofen의 사용이 증가되고 있는데, PDA의 치료에 indomethacin과 같은 효과를 가지면서 신장, 장간막, 뇌 혈류에 미치는 부작용이 작은 것으로 보고되었다.¹¹⁻¹³ Ibuprofen은 투여방식에 따라 정주용과 경구용이 있으며, 최근에는 이러한 투여방식에 따른 정주용 ibuprofen과 경구용 ibuprofen이 효과와 안전성에서 큰 차이가 없다고 보고되었다.^{14,15}

미숙아 PDA에서 비스테로이드성 소염제를 사용한 후에도 일부 환자에서는 유의미한 동맥관이 계속해서 열려 있는 경우를 보게 된다. 이러한 치료 실패에는 출생 시 체태주령, 산전 스테로이드 노출, 호흡곤란의 정도, 인종(race) 등이 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 뿐만 아니라 자궁 내 염증도 약물을 이용한 동맥관 폐쇄 여부에 영향을 줄 수 있는데, 이는 자궁 내 염증이 clooxygenase-1 활동을 상승시키면서 동맥관의 폐쇄를 방해하는 것으로 이해되고 있다.¹⁷ 자궁 내 염증을 판단할 수 있는 지표는 여러 가지가 있으며 대표적으로 태반의 조직학적 검사결과¹⁸나 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)¹⁹ 등이 유용하게 사용될 수 있다. Kim 등¹⁷은 미숙아 PDA 환아를 대상으로 indomethacin을 사용했을 때, 자궁 내 염증이 있었던 산모에게 출생한 환아가 그렇지 않은 환아에 비해서 유의하게 치료에 반응하지 않았음을 보고하였다. 하지만 ibuprofen을 사용한 대상에 대한 연구는 부족한 상황이며, 자궁 내 염증을 반영하는 여러 지표들 중에 어떠한 인자가 ibuprofen의 동맥관 개존증 치료와 가장 밀접한 연관성이 있는 것인지에 대한 연구는 미미하다.

본 연구에서는 미숙아 PDA 환아를 대상으로 ibuprofen을 사용했을 때 자궁 내 염증이 치료에 어떠한 영향을 주는가에 대해 살펴보고자 하였으며, 자궁 내 염증을 시사할 수 있는 인자들을 세부적으로 분류하여 어떠한 인자가 치

료와 가장 연관성이 높은지 연구하였다. 또한 ibuprofen을 한 주기(cycle) 사용한 후에도 계속해서 의미 있는 동맥관이 존재할 때 ibuprofen을 재투여하기도 하는데, 이렇게 두 주기의 ibuprofen 사용에도 불구하고 의미 있는 동맥관이 열려있는 군을 따로 분류하여 기존의 ibuprofen에 반응을 잘 하는 군과 비교분석을 함으로써 두 군간에서 보다 명확한 차이를 보이는 인자가 존재하는지를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 3월부터 2013년 5월까지 동국대학교 일산병원에서 출생하여 신생아중환자실에 입원하였던 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중출생아 중, 심초음파를 통해 유의미한 PDA가 진단되어 ibuprofen을 사용한 69명의 환아를 대상으로 의무기록지를 후향적으로 분석하였다. 경구용 ibuprofen을 사용한 환아는 59명이었으며, 정주용 ibuprofen을 사용한 환아는 10명이었다. 이 중에서 선천성 심기형을 가진 경우(1명), 출생 10일 이내에 쇼크로 사망한 경우(4명), 경구용 ibuprofen 사용 중에 심각한 출혈성 질환으로 인해 사용을 중지한 경우(1명), 산전 스테로이드를 맞지 않은 산모에게서 출생한 경우(9명)를 제외한 총 54명을 연구 대상으로 하였다.

2. 방법

출생 48시간 이내에 시행한 심초음파에서 주폐동맥(main pulmonary artery)과 하대동맥(descending aorta) 사이에 단락이 관찰되면서 좌심방/대동맥 비율이 1.5 이상인 경우, 또는 PDA에 의한 것으로 판단되는 혈압저하나 핏뇨 등의 증상이 있을 때를 hsPDA (hemodynamically significant PDA)로 정의하였다.²⁰ Ibuprofen 투여는 심초음파 도플러를 통해 동맥관의 좌우 단락이 확진된 직후 시작하였다. 경구용과 정주용 모두 첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날과 셋째 날은 5 mg/kg를 투여하였으며 ibuprofen 한 주기 투여 후 심초음파를 통해 동맥관 폐쇄 여부를 확인하였다. 유의미한 동맥관이 지속적으로 관찰될 경우에는 ibuprofen 두 번째 주기를 투여하였으며 두 번째 투여 때에도

첫 번째 주기와 같이 첫째 날 10 mg/kg, 둘째 날과 셋째 날 5 mg/kg의 용량으로 투여하였다. Ibuprofen 두 번째 주기 투여 후에도 심초음파를 통해 동맥관 폐쇄 여부를 확인하였다. Ibuprofen 첫 번째 주기 투여 후 동맥관 폐쇄가 일어난 집단을 반응군(Responder group)으로 분류하였으며, 첫 번째 주기 투여 후에도 유의미한 동맥관이 관찰되는 경우를 비반응군I(Non-Responder group I)으로 분류하였다. 그리고 두 번째 주기 투여 후에도 유의미한 동맥관이 관찰되는 경우를 비반응군II (Non-Responder group II)으로 분류하고 반응군과 각각 비교분석하였다.

산모의 조기양막파수는 양막 파수 이후 분만까지 경과한 시간이 18시간 이상인 경우로 정의하였으며, 조직학적 용모양막염은 Salafia 등²¹이 제시한 자궁 내 염증의 등급 체계(grading system)에 따라 기술된 병리 소견을 바탕으로 정의하였다. 태반의 양막, 용모-탈락막, 제대, 그리고 용모판에서 각각 급성 염증 변화를 관찰하여 양막이나 용모-탈락막의 염증이 2도 이상이거나, 제대의 염증이 1도 이상인 경우 조직학적 용모양막염으로 정의하였다. 이와는 별도로, 양막의 염증이 2도 이상인 경우를 양막염으로 정의하였으며, 용모-탈락막의 염증이 2도 이상인 경우를 용모-탈락막염, 제대의 염증이 1도 이상인 경우를 제대 혈관염이라고 각각 정의하였다.

산모의 C-반응성 단백 측정은 분만 직전에 시행한 혈액 검사를 통해 본원 진단검사의학과에서 시행하였으며, 전체 54명의 연구대상 환자의 산모 중에 분만 직전 혈액검사를 시행하지 않은 19명의 산모를 제외한 35명을 대상으로 하였다. 측정된 산모의 C-반응성 단백질 농도를 직접적으로 두 군간 비교분석을 시행하였으며, 본원 검사실에서 시행하는 C-반응성 단백질 농도의 결정점 값(cut-off value)인 0.5 mg/dL를 기준으로 초과 여부를 구분하여 두 군간의 차이를 추가적으로 분석하였다. 환자의 C-반응성 단백질 측정도 시행하였으며 출생 직후 환자의 혈관에서 채취한 혈액을 통해 검사를 시행하였다.

신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome)은 PaO_2 50 mmHg 이상을 유지하기 위하여 0.4 이상의 산소 농도 흡입 및 인공 환기 요법을 필요로 하고 흉부 방사선 소견 상 양측 폐의 과립상 침윤, 폐 용적의 감소

및 공기기관지 음영을 보이는 경우로 정의하였으며, 신생아 괴사성장염(necrotizing enterocolitis)은 Modified Bell's criteria²²를 기준으로 2단계 이상인 경우로 하였다. 후기 패혈증(late-onset sepsis)은 임상 증상에서 패혈증의 증상이 있으면서 혈액 배양 검사에서 균주가 동정된 경우로 정의하였다.

3. 통계적 방법

본 연구에서의 통계분석은 SPSS for Windows ver. 18.0을 이용하였다. 두 군 간의 차이는 Student T-test를 이용하여 비교 분석을 하였고, 평균값±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 빈도 비교에는 Chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였다. 통계적으로 유의한 변수들을 보정하여 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계상 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

총 54명의 환아를 연구대상으로 하였으며, 첫 번째 주기의 ibuprofen 투여 후 동맥관 폐쇄가 일어난 반응군은 40명, 첫 번째 주기의 ibuprofen 투여 후에도 유의미한 동맥관이 관찰되는 비반응군I은 14명이었다. 14명의 비반응군I을 대상으로 다시 두 번째 주기의 ibuprofen을 투여하였으며 두 번째 투여가 끝난 후에도 유의미한 동맥관이 관찰된 비반응군II는 4명이었다.

평균 재태주령은 반응군 27.6 ± 2.4 주, 비반응군I 26.3 ± 1.9 주, 비반응군II 25.1 ± 1.5 주였으며, 평균 출생체중은 반응군 965.0 ± 276.3 g, 비반응군I 933.8 ± 270.4 g, 비반응군II 798.2 ± 244.3 g이었다. 반응군의 77.5% (31명), 비반응군I의 42.9% (6명)의 환아가 제왕절개로 태어났으며, 비반응군II에서 제왕절개로 출생한 비율은 50% (2명)이었다(Table 1). 산모의 평균 연령은 반응군 32.1 ± 3.7 세, 비반응군I은 31.1 ± 4.1 세, 비반응군II는 30.5 ± 3.3 세였으며, 조기양막파수는 반응군에서 30.0% (12명), 비반응군I에서 42.9% (6명), 비반응군II에서 25.0% (1명)로 나타났다. 태

반의 병리학적 소견을 바탕으로 한 조직학적 용모양막염은 반응군의 55.0% (22명), 비반응군의 71.4% (10명), 비반응군II의 100% (4명)에서 관찰되었으며, 조직학적 양막염은 반응군의 20.0% (8명), 비반응군I의 57.1% (8명), 비반응군II의 100% (4명)에서 관찰되었다. 조직학적 제대 혈관염은 비율은 반응군의 22.5% (9명), 비반응군I의 35.7% (5명), 비반응군II의 50.0% (2명)이었다(Table 2).

2. 반응군과 비반응군의 비교

대상 환자의 임상적 특징을 대상으로 시행한 결과에서 평균 재태주령, 평균 출생체중, 남아 빈도, 다태아 빈도, 제왕절개 빈도, 1분과 5분 아프가 점수, C-반응성 단백 농도, 신생아 호흡곤란 증후군 빈도, 신생아 괴사성장염의 빈도는 반응군이 높았다. 이 중 제왕절개 출생의 빈도는 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($P=0.023$), 그 외의 요소에서는 통계학적 유의성이 나타나지 않았다. 동맥관의 크기, 이노제 사용 빈도, 광선치료를 시행한 환자의 빈도, 출생 첫 날 수액의 양, 후기 패혈증의 빈도에서는 비반응군이 높게 나타났으나 통계적 유의성은 모두 없었다(Table 1). 대상 환자의 산모를 대상으로 한 결과에서 평균

연령, 전자간증 빈도와 산전 항생제 사용빈도에서 반응군이 높게 나타났으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 조기양막파수 빈도와 조직학적 용모양막염, 양막염, 제대혈관염의 빈도에서 모두 비반응군I이 높게 나타났으며, 이 중 양막염의 빈도에서만 통계적 유의성을 보였다($P=0.016$). 용모양막염($P=0.354$)과 제대혈관염($P=0.479$)에서는 모두 유의함이 증명되지 않았다. 출산 전에 C-반응성 단백질 농도를 측정한 35명의 산모는 반응군이 23명, 비반응군I이 12명이었으며 반응군의 C-반응성 단백질 농도의 평균은 1.4 ± 1.3 mg/dL, 비반응군I의 C-반응성 단백질 농도 평균은 1.5 ± 1.5 mg/dL이었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. C-반응성 단백질의 결정점 값(0.5 mg/dL)을 초과하는 농도를 보인 경우는 반응군의 60.9% (14명)과 비반응군I의 75% (9명)에서 나타났으나 두 군 간의 통계적 유의성은 역시 나타나지 않았다(Table 2).

3. 반응군과 비반응군II의 비교

평균 재태주령, 평균 출생체중, 제왕절개 빈도, 1분과 5분 아프가 점수, 신생아 괴사성장염의 빈도는 반응군이 높게 나타났으며, 비반응군II에서 보다 높게 나타난 항목은

Table 1. Characteristics of the Study Infants

Characteristics	Success of PDA closure Responder N=40	Failure of PDA closure			
		Non-Responder I		Non-Responder II	
		N=14	P-value	N=4	P-value
GA, weeks	27.6 \pm 2.4	26.3 \pm 1.9	0.077	25.1 \pm 1.5	0.054
Bwt, g	965.0 \pm 276.3	933.8 \pm 270.4	0.717	798.2 \pm 244.3	0.253
Male, N (%)	23 (57.5)	6 (42.9)	0.344	3 (75)	0.634
Multiple births, N (%)	18 (45.0)	5 (35.7)	0.755	2 (50)	1.000
Cesarean section, N (%)	31 (77.5)	6 (42.9)	0.023	2 (50)	0.256
Apgarscore at 1min	5.1 \pm 1.9	4.6 \pm 1.9	0.427	4.8 \pm 2.6	0.722
Apgarscore at 5min	7.2 \pm 1.6	6.7 \pm 1.6	0.350	6.0 \pm 2.9	0.192
Initial CRP, mg/dL	0.12 \pm 0.46	0.11 \pm 0.34	0.946	0.37 \pm 0.62	0.327
PDA size, mm	2.3 \pm 0.9	2.6 \pm 1.2	0.321	2.7 \pm 1.1	0.484
Diuretics use, N (%)	12 (30.0)	6 (42.9)	0.512	3 (75)	0.107
Phototherapy, N (%)	36 (90.0)	14 (100)	0.563	4 (100)	1.000
Fluid, mL/kg/day	57.6 \pm 4.2	59.0 \pm 4.2	0.284	59.0 \pm 2.2	0.484
RDS, N (%)	33 (82.5)	11 (78.6)	0.708	4 (100)	1.000
NEC, N (%)	5 (12.5)	0 (0)	0.311	0 (0)	1.000
Late onset sepsis, N (%)	5 (12.5)	4 (28.6)	0.216	1 (25)	0.456

Abbreviations: N, number; GA, gestational age; Bwt, birth weight; CRP, C-reactive protein; PDA, patent ductus arteriosus; Fluid, fluid volume at first day after birth; RDS, respiratory distress syndrome; NEC, necrotizing enterocolitis.

남아 빈도, 다태아 빈도, 환아의 출생 직후 C-반응성 단백 농도, 동맥관의 크기, 이노제의 사용 빈도, 광선치료를 시행한 환아의 빈도, 출생 첫 날 수액의 양, 신생아 호흡곤란 증후군 빈도, 후기 패혈증의 빈도였다. 하지만 통계학적 유의성을 나타내는 항목은 없었다(Table 1). 두 군의 평균 산모 연령, 조기양막파수의 빈도, 전자간증 빈도 항목에서 반응군이 비반응군II에 비해서 높게 나타났으나 유의하지 않았다. 산모의 산전 항생제 사용, 조직학적 용모양막염의 비율, 양막염 비율, 제대 혈관염의 비율에서 비반응군II가 높게 나타났으며, 이 중 양막염의 비율만이 비반응군II가 반응군에 비하여 유의하게 높았다($P=0.004$). 용모양막염($P=0.134$)과 제대혈관염($P=0.256$)에서는 모두 유의성이 나타나지 않았다. 산모의 산전 C-반응성 단백 농도를 측정 한 대상은 반응군에서 23명, 비반응군II에서 4명이었다. 두 군 간 C-반응성 단백 농도를 비교했을 때와 0.5 mg/dL 가 넘는 C-반응성 단백 농도의 빈도를 비교했을 때, 모두 비반응군II이 반응군에 비해서 높게 나타났으나 통계적으로 의미 있는 수치는 가지지 못했다(Table 2).

4. 반응군과 비반응군 임상적 특징의 비교분석

Ibuprofen의 미숙아 PDA 치료에 독립적으로 영향을 주는 요소를 알고자 하였다. 반응군과 비반응군II의 비교분석에서 두 가지 변수들(제왕절개의 비율, 산모 양막염의 비율)이 유의한 차이가 있었으며, 이 두 가지 변수들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 그 결과, 산모의 양막염이 미숙아 PDA의 ibuprofen 치료에서 의미있게 동맥관 폐쇄율을 낮추는 독립적 위험인자인 것으로 나타났다(OR 4.235; 95% CI 1.075-16.692)(Table 3). 그리고 반응군과 비반응군II와의 비교분석에서도 산모의 양막염이 유일하게 통계적 유의성을 가지는 인자였다($P=0.004$)(Table 2).

고 찰

Ibuprofen은 indomethacin과 함께 미숙아 동맥관의 폐쇄를 위해 1차적으로 사용되는 약물로 미숙아의 동맥관 폐쇄 성공율을 유의하게 높이면서 신생아 사망률을 낮춘

Table 2. Maternal Characteristics of the Study Infants

Characteristics	Success of PDA closure Responder N=40	Failure of PDA closure			
		Non-Responder I		Non-Responder II	
		N=14	P-value	N=4	P-value
Age, yrs	32.1±3.7	31.1±4.1	0.387	30.5±3.3	0.389
PROM, N (%)	12 (30.0)	6 (42.9)	0.512	1 (25.0)	1.000
Preeclampsia, N (%)	5 (12.5)	0 (0)	0.311	0 (0)	1.000
Prenatal antibiotics, N (%)	23 (57.5)	5 (35.7)	0.657	3 (75.0)	0.634
HCAM, N (%)	22 (55.0)	10 (71.4)	0.354	4 (100)	0.133
Amnionitis, N (%)	8 (20.0)	8 (57.1)	0.016	4 (100)	0.004
Funisitis, N (%)	9 (22.5)	5 (35.7)	0.479	2 (50.0)	0.256
	N=23	N=12		N=4	
CRP	1.4±1.3	1.5±1.5	0.946	1.9±1.7	0.327
CRP >0.5, N (%)	14 (56.5)	9 (75.0)	0.476	4 (100)	0.268

Abbreviations: N, number; PROM, premature rupture of membrane; HCAM, histologic chorioamnionitis; CRP, C-reactive protein.

Table 3. Risk Factors for the Failure of PDA Closure after First Cycle of Ibuprofen Treatment by Logistic Regression Analysis

Risk factor	Odd ratio	95% Confidence Interval		P-value
		Lower	Upper	
Cesarean section	3.555	0.906	13.950	0.069
Maternal amnionitis	4.235	1.075	16.692	0.039

Adjusted for cesarean section and maternal amnionitis in all subjects included in this study.

다.^{23, 24} 동맥관 폐쇄의 성공율은 각 논문마다 다소 차이가 있다. Van Overmeire 등¹¹에 의하면 ibuprofen과 indomethacin 치료 시 각각 66%, 70%의 동맥관 폐쇄율을 보였으며, Yang 등²⁴은 각각 81.8%, 88.5%의 동맥관 폐쇄율을 보였다고 보고하였다. Ibuprofen과 indomethacin을 비교했을 때, 두 약물 간 동맥관 폐쇄율에는 유의한 차이가 없었으며, ibuprofen이 indomethacin에 비해 신생아 괴사성 장염이나 신부전의 위험도는 감소시킨다.²⁵ Ibuprofen에 의한 동맥관 폐쇄율에 영향을 주는 인자로는 출생 시 재태주령, 산전 스테로이드 노출 여부, 호흡곤란의 정도, 인종 그리고 자궁 내 감염이 있다.^{16, 17} 감염과 신생아 동맥관과의 연관성은 Gonzalez 등²⁶에 의해 알려졌으며, 그는 감염이 동맥관의 재개존(reopening)이나 치료실패의 위험성을 높이며, 이는 감염 시에 발생하는 prostaglandin과 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)에 의한 것이라고 주장하였다. 이어서 Kim 등¹⁷은 초극소저체중 출생아를 대상으로 시행한 연구에서, 자궁 내 염증이 비스테로이드성 소염제를 이용한 동맥관 폐쇄를 유의하게 억제하는 독립적 위험인자임을 보고하였다. 위 연구에서 자궁 내 염증은 MMP (matrix metalloproteinase)-8에서 양성을 보인 경우 또는 산모의 태반조직 검사에서 용모양막염이나 제대 혈관염이 나타난 경우로 정의하였으며, 비스테로이드성 소염제로 indomethacin을 사용하였다.

본 연구에서는 ibuprofen을 이용하여 동맥관 폐쇄를 유도할 때, 자궁 내 감염이 이에 미치는 영향에 대해서 알고자 하였으며, 자궁 내 감염 이외의 요소는 최대한 배제하고자 하였다. 특히 앞에서 거론한 출생 시 재태주령, 산전 스테로이드 노출 여부, 호흡곤란의 정도, 인종과 같은 인자의 영향을 최소화하려고 하였다. Koch 등²⁷은 초극소저체중 출생아에서 산전 스테로이드 투여와 신생아 호흡곤란 증후군이 동맥관의 자연 폐쇄에 유의하게 영향을 주는 것으로 제시하였으며, 특히 Elmilian 등²⁸에 의하면 조직학적 용모양막염이 있을 때, 산전 스테로이드의 투여는 신생아 호흡곤란 증후군의 비율과 뇌실내출혈, 뇌실주변 백질연화증과 신생아 사망률 등을 유의하게 낮추었다. 따라서 산전 스테로이드의 투여는 ibuprofen에 의한 동맥관 폐쇄 유도에 영향을 줄 뿐만 아니라, 그 자체가 동맥관의 자연폐쇄에

도 유의미한 영향을 끼치며, 호흡곤란의 정도와 같은 다른 인자와도 연관성이 있을 것으로 판단하였다. 따라서 산전 스테로이드를 맞지 않은 산모에게서 출생한 환아를 연구 대상에서 제외하였다. 재태주령은 두 군 간 비교를 했을 때 유의하게 차이가 있지 않았으며(반응군 vs. 비반응군I, $P=0.077$; 반응군 vs. 비반응군II, $P=0.054$), 호흡곤란의 정도는 명확한 구분이 어려웠으나 두 군 간의 신생아 호흡곤란 증후군 발생 빈도에는 차이가 없었다(반응군 vs. 비반응군 I, $P=0.708$; 반응군 vs. 비반응군II, $P=1.000$). 그리고 전체 연구대상은 모두 한국인 부모에게서 출생한 황인종임을 확인하였다.

PDA 환아들에게 ibuprofen을 한 주기 사용한 후 심초음파를 통해 동맥관 폐쇄 여부를 확인했을 때, 전체 54명의 대상 환자 중 40명에서 동맥관 폐쇄가 확인되어 치료 성공율은 74%였다. Ibuprofen을 한 주기 사용했을 때의 반응군과 비반응군I의 비교분석에서 산모의 양막염 빈도가 비반응군I에서 유의하게 높았다($P=0.016$). 하지만 산모의 용모양막염이나 제대혈관염에서는 유의성이 나타나지 않는 것을 관찰할 수 있었다($P=0.354$, $P=0.479$). 혈액 검사로 환자의 출생 직후 C-반응성 단백 농도와 산모의 C-반응성 단백 농도를 측정하여 시행한 두 군 간의 비교 분석에서도 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 산모의 C-반응성 단백 농도는 정량적 값뿐만 아니라 0.5 mg/dL의 결정점 값을 기준으로 양성과 음성으로 분류하여 비교 분석도 해보았으나 역시 유의한 결과가 나타나지 않았다. 반면, 출생 방식은 두 군 간에 유의한 차이를 보였는데 반응군이 비반응군에 비하여 제왕절개의 비율이 의미있게 높은 것으로 나타났다($P=0.023$). 이는 위의 Koch 등²⁷의 논문 내용을 살펴볼 필요가 있는데, 위 논문에서는 동맥관 개존증이 있을 때 치료 없이 자연적으로 폐쇄되는 군과 개존이 지속되는 군을 비교 분석하였더니 자연 폐쇄 군에서 제왕절개 출생의 비율이 의미있게 높게 나타났다. 하지만 이어서 indomethacin을 사용한 후에 동맥관 폐쇄군과 개존군을 비교 분석하였더니 제왕절개 출생방식의 유의성은 나타나지 않는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 본 연구에서 반응군과 비반응군I 사이에 제왕절개의 빈도가 유의미하게 나타난 결과 역시 ibuprofen에 의한 영향인지는 명확하지 않

다. 그러므로 결과적으로 통계적으로 유의하게 나온 두 가지 변수(산모의 양막염, 제왕절개 출생의 빈도)를 보정하기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 산모의 조직학적 양막염이 미숙아 동맥관 개존증의 ibuprofen 치료에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다(OR 4.235; 95% CI 1.075-16.692; $P=0.039$).

자궁 내 염증이 미숙아 동맥관 개존증의 ibuprofen 치료에 영향을 준다는 가설을 보다 적극적으로 살펴보기 위하여, ibuprofen을 한 주기 사용하고 나서도 동맥관이 지속적으로 열려있어서 ibuprofen을 두 번째 주기로 쓰는 경우도 고려해보았다. 그리하여 두 번째 주기 사용에도 불구하고 동맥관이 계속해서 열려있는 심한 비반응군을 비반응군II로 별도로 구분해서 첫 번째 주기 사용에 바로 동맥관 폐쇄가 일어났던 반응군과 다시 비교 분석을 시행해보았다. 두 번째 ibuprofen 사용 후에도 의미 있는 동맥관이 관찰되는 비반응군II의 대상 환자 수는 총 4명이었으며, 4명 모두에게서 산모의 양막염이 관찰되었고 반응군과의 비교분석에서 통계적으로 유의하였다($P=0.004$). 그 외에도 자궁 내 감염의 지표로 사용될 수 있는 인자들(산모의 용모양막염, 제대혈관염, 산모의 C-반응성 단백 농도, 산모의 C-반응성 단백 농도를 0.5 mg/dL 기준으로 분류한 경우, 환자의 C-반응성 단백 농도)을 모두 반응군과 비교분석을 시행하였을 때, 모두 비반응군I과의 비교분석에 비하여 경향성이 증가하는 결과를 얻었다. 하지만 통계적 유의성은 만족하지 못하였다. 비반응군II는 대상 환자가 4명에 불과하고 비교 분석하고자 하는 반응군의 대상 환자 수(40명)와 큰 차이가 있어서 비교 분석에 통계적 한계가 존재한다. 그렇지만 ibuprofen을 두 차례 사용했음에도 동맥관 폐쇄가 일어나지 않은 심한 비반응군을 별도로 묶어 반응군과 비교분석을 해보고자 하였던 점은 의의가 있다. 반응군과 비반응군II와의 비교분석에서 통계적 유의성을 가지는 인자는 산모의 양막염 뿐이었으나, 그 외에도 자궁 내 염증을 나타내는 지표들이 모두 앞선 비교분석에 비해서 경향성이 증가하는 양상을 보였으므로 보다 대규모의 연구를 통해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 가장 흥미로운 결과는 양막염이 ibuprofen을 이용한 미숙아 동맥관 폐쇄를 저해하는 가장 의미있는

인자였고, 산모의 용모양막염이나 제대 혈관염에서는 유의성이 나타나지 않았다는 점이다. 이는 산전의 자궁 내 염증이 미숙아 동맥관 개존증의 ibuprofen 치료 성공율을 낮출 것이라는 가설과 일치하는 내용인면서, 조직학적 용모양막염의 부위에 따라 각각 다르게 동맥관 폐쇄에 영향을 줄 수 있다는 것을 시사한다. 연구 방법에서 용모양막염은 양막 또는 용모-탈락막이나 제대 혈관에 기준 이상의 염증을 가진 경우로 정의하였으므로, 용모양막염은 양막염과 용모-탈락막염 그리고 제대혈관염을 포함하였다. 산모의 조기양막파수로 인해 자궁 내로 세균이 침범하면, 세균은 용모-탈락막에서 양막으로 이동하여 염증을 유발한 후 제대 혈관염을 통해 태아에 염증반응을 유발한다. 이러한 기전에 의하면 용모-탈락막은 양막보다 태아 염증반응과의 밀접성이 낮다. 따라서 용모-탈락막염 환자를 포함한 용모양막염 군은 양막염 군보다 동맥관 폐쇄와의 연관성이 부족할 것으로 예상해볼 수 있다. 뿐만 아니라 중증(severe) 용모양막염은 주산기 이환율을 상승시키며 주산기 사망률을 높인다.²⁹ 특히 제대 혈관염이 주산기 사망률을 높이는 것으로도 보고되어 있다.³⁰ 따라서 중증 용모양막염의 일부는 출생 이후 사망이나 출혈성 질환 등으로 본 연구대상으로 제외되어서 통계적 연관성이 실제보다 약하게 표현되었을 가능성도 추측해볼 수 있다. 같은 이유로 제대 혈관염 군이 양막염 군에 비하여 연관성이 낮게 나타난 이유도 생각해볼 수 있으며, 제대 혈관염 군은 대상 환자의 수가 적었다는 한계도 존재한다. 제대 혈관염 환자는 반응군에서 9명, 비반응군I에서 5명, 비반응군II에서 2명에 불과했다. 따라서 제대 혈관염과의 연관성에 대해서 보다 정확하게 알기 위해서는 추가적인 대규모 연구가 필요하리라 생각된다.

C-반응성 단백질은 자궁 내 염증을 나타내는 유용한 지표로 조기양막파수나 양막염이 있을 때 유용하게 사용할 수 있는 지표이며,¹⁹ 양수의 감염이나 패혈증, 제대혈관염 등에서 C-반응성 단백질 농도가 유의하게 증가한다고 밝혀져 있다.³¹ 반면 최근의 한 연구에서는 C-반응성 단백질과 같은 혈액 표지자(marker)가 조직학적 용모양막염의 예측 인자가 되지 못한다고 보고하였다.³² 이처럼 C-반응성 단백질은 자궁 내 염증을 나타내는 지표로써 임상적 유용성과

한계를 동시에 나타내고 있다. 본 연구에서는 C-반응성 단백을 환아와 산모의 혈액을 통해 각각 검사하였으며 환아의 출생 직후 C-반응성 단백 농도, 산모의 출산 직전 C-반응성 단백 농도, 산모의 출산 직전 C-반응성 단백 농도를 결정점 값(0.5 mg/dL)을 기준으로 군을 구분한 총 3가지 지표를 사용하였다. 반응군과 비반응군I, 반응군과 비반응군II와의 각각의 비교분석에서 통계적 유의성을 가지는 요소는 관찰되지 않았으나, 비반응군I 보다는 비반응군II와의 비교분석에서 모든 C-반응성 단백 관련 인자들의 경향성이 증가하는 특징을 보였다. 본 연구에서 산모의 C-반응성 단백 혈액 검사는 대상 환자 전체의 산모를 모두 검사하지 않고, 조기양막파수 등 산전 감염이 의심되는 경우에만 시행하였다. 때문에 선택 치우침(selection bias)과 같은 통계에 영향을 주는 요소가 존재하였을 가능성이 있으며, 연구 대상의 숫자 또한 충분하지 않았다. 따라서 위 통계 결과는 다소 부족한 부분이 존재하며, 추후 충분한 숫자의 연구대상 환자의 모든 산모를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 보여진다. 또한 본 연구에서의 환아의 C-반응성 단백 농도는 출생 직후의 첫 혈액검사를 통해서 측정하였으나, 해당 혈액검사의 적절한 시기에 대해서도 논의해볼 수 있을 것이다.

본 연구를 통해 자궁 내 염증이 미숙아 동맥관 개존증의 약물적 치료에 영향을 준다는 사실이 증명되었다. 특히, 조직학적 용모양막염 중에서도 산모 쪽의 염증에 가까운 용모-탈락막염보다 태아 쪽의 염증에 가까운 양막염이 동맥관 ibuprofen 치료 실패와 관련이 있음을 제시하였다. 또한 두 주기의 ibuprofen 치료에도 불구하고 동맥관이 폐쇄되지 않은 군을 별도로 비교 분석하여 심한 자궁 내 염증이 있을 때 미숙아 PDA의 ibuprofen 치료가 가지는 한계에 대해서도 논하였다. 대상 환자 수가 작고 후향적으로 진행된 연구이므로 한계가 있으나 앞으로 전향적이고 광범위한 연구가 필요할 것으로 보여진다.

References

- 1) Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F80-2.
- 2) Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus

and respiratory outcome in premature infants. Biol Neonate 2005;88:192-201.

- 3) Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. J Pediatr 1981;98:123-6.
- 4) Lucas A, Mitchell MD. Plasma-prostaglandins in pre-term neonates before and after treatment for patent ductus arteriosus. Lancet 1978;2:130-2.
- 5) Clyman RI, Mauray F, Rudolph AM, Heymann MA. Age-dependent sensitivity of the lamb ductus arteriosus to indomethacin and prostaglandins. J Pediatr 1980;96:94-8.
- 6) Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. N Engl J Med 1976;295:526-9.
- 7) Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. N Engl J Med 1976;295:530-3.
- 8) Van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. J Pediatr 1991;118:621-6.
- 9) Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. J Pediatr 1990;116:965-70.
- 10) Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Copoe M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. Lancet 1990;335:1491-5.
- 11) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Deqroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000;343:674-81.
- 12) Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1999;135:733-8.
- 13) Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Pediatr Res 2000;47:36-42.
- 14) Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. Pediatrics 2003;112:e354-8.
- 15) Neumann R, Schulzke SM, Buhner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a

- systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;102:9-15.
- 16) Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr* 2007;151:629-34.
- 17) Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim BI, Choi JH, Park JS, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2010;157:745-50.
- 18) Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:296-301.
- 19) Salzer HR, Genger H, Muhar U, Lischka A, Schatten C, Pollak A. C-reactive protein: an early marker for neonatal bacterial infection due to prolonged rupture of amniotic membranes and/or amnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:365-7.
- 20) Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child* 1993;68:58-61.
- 21) Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;73:383-9.
- 22) Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988;9:219-26.
- 23) Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 3:S563-9.
- 24) Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral Ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:33-9.
- 25) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003481.
- 26) Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128:470-8.
- 27) 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.
- 28) Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-6.
- 29) Martinelli P, Sarno L, Maruotti GM, Paludetto R. Chorioamnionitis and prematurity: a critical review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 4:29-31.
- 30) Van Hoesen KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C, et al. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16:731-44.
- 31) Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:85-90.
- 32) Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioglu O, Koroglu OA, Cakmak B, et al. Histological chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol* 2013;20:1-8.

= 국 문 초 록 =

목적 : Ibuprofen은 prostaglandin의 생산을 억제하여 미숙아 동맥관의 폐쇄를 위해 사용된다. 본 연구에서는 미숙아 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA) 환자에서 자궁 내 감염과 PDA 폐쇄에 대한 ibuprofen 치료 효과와의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법 : 2010년 3월부터 2013년 5월까지 동국대학교 일산병원에서 출생하여 신생아집중치료실에 입원한 극소저체중출생아 중, PDA로 진단된 환아를 대상으로 의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였다. Ibuprofen을 한 주기 사용 후 동맥관 폐쇄가 일어난 군을 반응군으로 분류하였고, 동맥관이 개존되어 있는 환아들을 비반응군으로 분류하였다. 그리고 ibuprofen 두 번째 주기 사용 후 PDA가 지속되는 환아들을 비반응군II으로 분류하였다. 동맥관 개존에 영향을 주는 가장 중요한 인자를 알아내고자 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결과 : Ibuprofen 첫 번째 주기 사용 후, 반응군 환아는 40명, 비반응군I은 14명이었다. 비반응군I은 반응군에 비해 제왕절개 출생 비율이 유의하게 낮았으며($P=0.023$), 산모의 양막염 빈도가 유의하게 높았다($P=0.016$). 다중 로지스틱 회귀분석 결과, 산모의 양막염은 ibuprofen에 의한 동맥관 폐쇄에 유의한 영향을 주는 인자였다($P=0.039$).

결론 : 극소저체중출생아의 PDA에서 산모의 양막염은 ibuprofen을 이용한 동맥관 폐쇄를 방해하는 독립적인 위험인자이다.

중심 단어 : 동맥관개존증, 자궁 내 감염, 양막염, 극소저체중출생아