

## 증상이 동반된 동맥관 개존증 만삭아에서 Indomethacin의 치료효과

전남대학교 의과대학 소아과학교실  
김한결·최인수·조화진·송은송·조영국·최영륜·마재숙

### Effect of Indomethacin Treatment in Full-term Infants with Symptomatic Patent Ductus Arteriosus

Han Kyul Kim, M.D., In Su Choi, M.D., Hwa Jin Cho, M.D., Eun Song Song, M.D.,  
Young Kuk Cho, M.D., Young Earl Choi, M.D., Young Youn Choi, M.D., and Jae Sook Ma, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Hospital,  
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Purpose :** Indomethacin has been reported as the prophylaxis and initial treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus (PDA). However, there was controversy over indomethacin treatment in full-term infants with symptomatic PDA. Therefore, we evaluate the effect of indomethacin as a treatment of full-term infants with symptomatic PDA.

**Methods :** A retrospective study was performed to evaluate the effectiveness of indomethacin in full-term infants who had birth weight  $\geq 2,500$  g and a gestational age  $\geq 37$  weeks with symptomatic PDA at Chonnam National University Hospital between January 2007 and December 2009. According to responsiveness of indomethacin, we classified them into three groups: 1) complete responder which were completely closed after indomethacin treatment, 2) partial responder which were incompletely closed but symptoms were improved, 3) non responder which were conducted surgical ligation because did not respond.

**Results :** Among the total 29 full-term infants treated with indomethacin, 13 (44.8%) were complete responder, 8 (27.6%) were partial responder, and 8 (27.6%) were non responder. There were no significant differences in birth weight, narrow diameter of PDA, and dose of indomethacin between three groups. However, the age at initiation of treatment using indomethacin of complete ( $4.8 \pm 4.5$  days,  $P=0.03$ ) and partial responder ( $6.3 \pm 2.0$  days,  $P=0.04$ ) were earlier than those of non responder ( $13.8 \pm 8.1$  days).

**Conclusion :** Indomethacin can expect an effective treatment of PDA in full-term infants prior to surgical ligation.

**Key Words :** Indomethacin, Patent ductus arteriosus, Full-term infants

동맥관은 폐동맥과 대동맥 사이를 연결하는 혈관으로 태아 순환에 주요 역할을 한다. 만삭아에서 동맥관은 심혈관내의 평활근 중간층이 수축하면서 출생 이후 며칠 사이에 닫히는데 보통 48시간 이내에 닫힌다고 알려져 있다.<sup>1,2</sup>

출생 후 72시간 이후까지 닫히지 않을 때 동맥관 개존증이라고 진단하는데,<sup>3</sup> 동맥관을 통한 좌우 단락의 정도에 따라 다양한 임상 증상 및 경과를 보일 수 있다.<sup>2,4</sup> 동맥관을 통한 좌우 단락의 증가는 주요장기로의 혈류 감소를 일으키고, 그로 인해 뇌실내 출혈과 괴사성 장염, 만성 폐질환 등 여러 질환의 위험성을 증가시키며 심한 경우 사망의 원인이 되기도 한다.<sup>5,6</sup> 미숙아와 달리 만삭아 동맥관 개존증의 원인은 정확히 밝혀져 있지 않지만 유전적인 요인과 출생 전 감염이 연관된 것으로 생각되고 있으며, 호흡장애와

접수 : 2013년 5월 29일, 수정 : 2013년 9월 24일  
승인 : 2013년 10월 17일  
주관책임자 : 마재숙, 501-757, 광주광역시 동구 제봉로 42  
전남대학교 의과대학 소아과학교실  
전화 : 062)220-6646, Fax : 062)222-6103  
E-mail : cardiol@jnu.ac.kr

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

저산소증으로 기인한 prostaglandin 대사물의 결합에 의한 것이라고 추정되고 있다.<sup>7,8</sup>

미숙아에 있어서 동맥관 개존증의 치료로 1976년에 처음 indomethacin투여를 시작하여 약 70-80% 정도의 임상적 호전과 폐쇄율을 보고한 이후부터 보편화되어 있는 반면,<sup>8-10</sup> 만삭아에서 동맥관 개존증은 주로 수술적 결찰을 하거나 기구를 이용한 시술을 시행하여 치료한다.<sup>7</sup> 그러나 수술적 결찰은 기흉, 유미흉, 척추 측만, 감염과 같은 합병증 발생이 가능하며, 기구를 이용한 시술은 신생아 시기에 시행이 어렵다.<sup>11,12</sup>

현재까지 만삭아에서 동맥관 개존증은 그 원인이 명확히 밝혀져 있지 않은 것을 비롯하여 적극적인 연구가 부족한 실정이다.<sup>13</sup> 최근 들어 indomethacin이 만삭아에서도 효과가 있다는 보고가 있었고,<sup>14</sup> 다른 심장질환을 동반한 동맥관 개존증을 진단받은 13명의 신생아에서 indomethacin치료 효과가 있었다는 기존의 연구가 있었다.<sup>15</sup> 이에 본 저자들은 출생 체중 2,500 g 이상 재태 주령 37주 이상인 만삭아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증을 가진 환아를 대상으로 indomethacin을 사용하여 그에 대한 반응을 동맥관의 완전 폐쇄 및 부분 폐쇄를 통한 임상 증상 호전 여부로서 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

2007년 1월부터 2009년 12월까지 전남대학교병원에 입원한 신생아 중, 출생 체중이 2,500 g 이상이며 재태 주령 37주 이상인 만삭아에서 증상이 동반된 동맥관 개존증으로 진단된 후 indomethacin으로 치료했던 환자 29명을 대상으로 차트를 통해 후향적으로 분석하였다.<sup>8</sup>

증상이 동반된 동맥관 개존증은 생후 72시간 이후에 color Doppler 심장초음파 상 동맥관의 혈류가 보이고 동맥관의 최소 직경이 1.5 mm 이상이면서,<sup>16,17</sup> 다음의 임상 소견 중 적어도 두 가지의 증상을 만족할 때로 정의하였다. 동맥관 개존증의 소견은 지속적 기계양 심잡음(좌측 흉골 연 상부에서), 심박수가 분당 160회 보다 빠른 지속적인 빈맥, 과활동성의 전 흉부 촉진, 도약맥박, 또한 방사선학적 검사로 확인된 심비대와 폐울혈로 규정하였다.<sup>14</sup>

동맥관 개존증 치료는 미숙아와 동일한 기존의 방법으로 시행하였다. 심장초음파 후에 의미있는 동맥관 개존이 진단되면 수유량과 수액을 제한하였으며, 처음에 24시간 간격으로 indomethacin (Indocin, Merck Sharp and Dohme, West Point, Pennsylvania, U.S.A.) 0.25 mg/kg/dose을 5% 포도당 용액 2 mL에 희석하여 2 mL/hr주입속도로 1 시간 동안 정맥으로 투여하였다.

이때 3번 투여를 1주기로 정의하였고 치료 후 심장초음파를 재시행하여 동맥관이 폐쇄된 경우 indomethacin 정주를 중단하였고, 폐쇄되지 않았을 경우에는 2번째 주기로 같은 용량과 같은 간격으로 3회 더 주사하였고, 이후 다시 심장초음파를 시행하여 여전히 동맥관이 남아있는 경우 3번째 주기로 같은 용량을 동일한 간격으로 사용하였다.<sup>14,19,20</sup> 치료 효과의 판정은 다음과 같이 분류하였다. 먼저 동맥관 혈류의 완전한 폐쇄가 있다면 완전 반응군 (complete responder)으로 정의하였다. 반면 indomethacin 3주기 치료 후에도 증상이 동반된 동맥관 개존이 남아있거나, 1 또는 2주기 치료 후에 동맥관 개존에 의한 임상 소견이 악화되어 더 이상 약물치료가 불가능하다고 판단되면 수술을 통한 결찰을 시행하였으며 이 경우에는 비 반응군(non responder)으로 정의하였다. 3주기 사용 후에 동맥관이 완전히 폐쇄되지는 않았으나 크기가 의미 있게 줄어서 앞서 언급한 동맥관 개존증의 임상 소견이 모두 호전된 경우에는 부분 반응군(partial responder)으로 정의하였다.<sup>13</sup>

약물 투여의 상대적인 금기 사항으로는 1) 중증 전신 감염이 있을 경우 2) 약물 투여 전 48시간 이내에 뇌실 내 출혈이 생긴 경우 3) 위장관 출혈, 폐출혈 등 현성 출혈이 있는 경우 4) 피사성 장염이 있거나 의심되는 경우 5) 요소질소가 40 mg/dL 이상이거나 혈청 크레아티닌 농도가 1.4 mg/dL 이상인 경우 6) 혈소판이 60,000/mm<sup>3</sup> 이하인 경우 7) 약물 투여 8시간 전에 시행한 소변량이 1 mL/kg/hr 이하인 경우로 정하였다.<sup>21</sup> 또한 동맥관의 폐쇄에 영향을 줄 수 있는 감염을 의심할 만한 발열, 백혈구의 증가, C-반응성 단백의 증가가 있거나, 폐렴이 진단된 경우는 대상군에서 제외하였다.

심장초음파 검사는 iE33 system (Philips Medical

Systems, Bothell, WA, USA) 심장 초음파기기의 8-MHz 탐촉자를 이용하여 Doppler 혈류를 측정하고 color Doppler mapping 기법으로 진단 시와 indomethacin 3회 투여의 매 주기마다 시행하였으며 동맥관이 폐쇄된 경우에는 중단하였다. Indomethacin 투여 전에 혈청 나트륨, 요소질소 농도, 혈청 크레아티닌 농도를 측정하였으며 indomethacin 종료 후에 다시 측정하여 신기능을 재 평가하였다. 또한 indomethacin 투여 전 후에 소변 배설량을 측정하여 소변량이 1 mL/kg/hr 이하인 경우에 furosemide 1 mg/kg, 1회 주사하였으며 지속적인 소변량 감소 시 indomethacin 정주를 중단하였다.

본 연구는 전남대학교병원 기관생명과학연구윤리심의위원회 심의(CNUH-2013-007)를 통과하여 진행하였다.

## 1. 자료처리 및 분석방법

자료와 검사의 모든 값은 평균±표준편차로 표시하였으며, indomethacin치료에서 각 군내에 재태 주령, 체중, 약물 투여 연령, 동맥관의 직경, 약물 투여 횟수에 대한 완전 반응군과 부분 반응군, 비 반응군간의 평균의 차이는 Kruskal-Wallis H test 후에 Mann-Whitney U test를 시행하였고, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test를 이용하였다.

P값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 자료분석에는 윈도우용 SPSS 소프트웨어 (version 21.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특징

출생 시 평균 재태 주령은 완전 반응군이 39.4±1.3주, 부분 반응군은 38.9±1.3주, 비 반응군이 38.3±0.5주였으며 완전 반응군이 비 반응군에 비해 높았으나( $P=0.02$ ), 부분 반응군과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 평균 출생 체중은 완전 반응군이 3.1 kg, 부분 반응군이 3.1 kg, 비 반응군이 3.3 kg으로 유의한 차이가 없었다.

동반된 질환을 살펴보면, 먼저 염색체 이상은 완전 반응

군 1명에서 에드워드 증후군이 있었고, 부분 반응군과 비 반응군에서 각각 1명씩 다운 증후군이 진단되었다. 선천성 심혈관 기형은 상기의 에드워드 증후군 환자에서 완전 방 실중격 결손증과 큰 막양부 심실중격 결손증을 동반하였으며 비 반응군에서 삼첨판 폐쇄부전이 1명, 대동맥 협착증이 1명이었다. 감염과 폐렴을 제외한 호흡기 질환을 동반한 경우는 완전 반응군 2명이 각각 만삭아 호흡곤란 증후군, 신생아 일과성 빈호흡증이었다고, 부분 반응군 1명이 신생아 일과성 빈호흡증이었다. 동반된 질환을 가진 상기 환자 중 다운 증후군 2명 및 삼첨판 폐쇄부전 1명을 제외한 나머지 모두는 산소치료를 시행하였다.

동맥관 개존증 진단 당시 산소치료를 시행한 환자는 완전 반응군에서 6명(46.2%), 부분 반응군에서 2명(25.0%), 비 반응군에서 4명(50.0%)이었다. 완전 반응군 1명, 부분 반응군 1명, 비 반응군 3명은 동맥관 개존증으로 인한 울혈성 심부전으로 산소치료가 필요하였다. 산소치료를 시행한 환자 중 인공환기 치료를 필요로 한 경우는 완전 반응군 3명(23.1%,  $P=0.03$  vs. 비 반응군), 부분 반응군에서 2명(25.0%), 비 반응군에서 1명(12.5%)이었다. 인공환기 치료를 받은 사례를 살펴보면, 완전 반응군 3명은 동반 질환으로서 각각 만삭아 호흡곤란 증후군, 신생아 일과성 빈호흡증, 에드워드 증후군을 가지고 있었고, 부분 반응군 1명은 신생아 일과성 빈호흡증, 비 반응군 1명은 대동맥 협착증을 동반하였다. 모든 인공환기 치료는 기저 동반질환에 의한 경우였다. 모든 군에서 치료 전과 치료 후 신생아 괴사성 장염의 경우는 없었다(Table 1).

Indomethacin 치료를 시작한 시기는 완전 반응군이 출생 후 4.8±4.5일( $P=0.03$  vs. 비 반응군), 부분 반응군은 출생 후 6.3±2.0일( $P=0.04$  vs. 비 반응군), 비 반응군은 출생 후 13.8±8.1일이었다. 비 반응 군에서의 치료시기가 통계학적으로 유의하게 늦었다.

마찬가지로 치료 시작 당시의 교정연령(완전 반응군 39.8±2.9주, 부분 반응군 39.3±1.2주, 비 반응군 48.2±10.3일)과 체중(완전 반응군 3.0 kg, 부분 반응군 3.1 kg, 비 반응군 3.9 kg) 또한 비 반응 군이 다른 두 군과 차이를 보였다( $P<0.05$ ). 한편, 치료 전 평균 동맥관 직경은 완전 반응군에서 3.5±1.4 mm, 부분 반응군에서 3.1±1.2 mm,

**Table 1.** Clinical Characteristics of Complete, Partial, and Non-responder Groups Treated with Indomethacin in Full-term Infants with Symptomatic Patent Ductus Arteriosus

	Complete responder group (n=13)	Partial responder group (n=8)	Non responder group (n=8)
Male/Female	8/5	4/4	2/6
Gestational age (weeks)	39.4±1.3	38.9±1.3	38.3±0.5*
Birth weight <sup>†</sup> (g)	3,135±393	3,111±346	3,314±451
Chromosome abnormality	1 (Edwards syndrome)	1 (Down syndrome)	1 (Down syndrome)
Intra ventricular hemorrhage, grade I, n (%)	3 (23.1)	0 (0)	0 (0.0)
Ventilatory support, n (%)	3 (23.1)	2 (25.0)	1 (12.5)
Oxygen supply, n (%)	6 (46.2)	2 (25.0)	4 (50.0)
Age at initiation of treatment (days)	4.8±4.5	6.3±2.0	13.8±8.1* <sup>†</sup>
Narrow diameter of the DA (mm)	3.5±1.4	3.1±1.2	3.8±1.3
Total dose of indomethacin	3.8±2.0	5.3±1.4	4.1±1.6

Data represents as Mean±SD, DA represents ductus arteriosus

\* $P<0.05$  vs complete responder group, <sup>†</sup> $P<0.05$  vs partial responder group

비 반응군에서  $3.8\pm1.3$  mm으로 세 그룹간의 유의한 차이는 없었다.

## 2. Indomethacin에 대한 반응 및 추가 치료

Indomethacin 평균투여 횟수는 완전 반응군에서  $3.8\pm2.0$  회, 부분 반응군에서  $5.3\pm1.4$  회이며, 비 반응군에서  $4.1\pm1.6$  회였다. Indomethacin으로 치료받은 동맥관 개존증 환자 총 29명중 13명(44.8%, 완전 반응군, complete responder)은 동맥관이 완전히 폐쇄되었으며, 8명(27.6% 부분 반응군, partial responder)은 동맥관이 완전한 폐쇄가 되지는 않았으나 동맥관 개존에 의한 임상적인 증상이 호전되어 특별한 치료 없이 퇴원하였다. 치료에 반응이 없었던 8명의 환자들(27.6%, 비 반응군, non responder)은 바로 수술적 결찰을 시행하였다.

총 8명의 부분 반응군에서 2명은 25개월과 48개월에 각각 자연 폐쇄되었다. 또한 3명은 기구를 이용하여 중재적 시술을 시행하였는데 2명은 9개월과 36개월에 Amplatzer duct occluder<sup>®</sup>로 1명은 35개월에 PFM Nit-Occlud<sup>®</sup>를 이용하여 폐쇄술을 시행하였다. 남은 2명은 심장에 부담이 되지 않는 1 mm 미만의 매우 작은 동맥관으로 정기적으로 외래 추적 관찰 중이며, 1명은 다운증후군 환자로 동맥관은 1 mm 미만으로 줄었으나 동반된 심실중격 결손과 심방중격 결손으로 출생 3개월에 타 병원에서 수술과 함께 동맥관 결찰을 같이 시행하였다.

Indomethacin 치료 전후의 혈청 나트륨, 요소질소, 크레아티닌, 소변량, 수액공급량의 변화는 각 군 간에서 유의한 차이를 보이지 않았다. Indomethacin 치료의 부작용 중 하나인 신기능의 이상으로 인해서 요소질소, 크레아티닌 상승을 보인 경우는 없었지만 완전 반응군 3명에서 indomethacin 사용 후 1 mL/kg/hr 이하의 소변량의 감소가 보여 이뇨제를 사용하였으며 이후 소변량이 회복되어서 치료를 지속하였다. 신기능의 이상으로 indomethacin 치료를 중단한 환자는 없었다.

## 고 찰

동맥관 개존증의 치료는 보존적인 치료와 약물적 치료 그리고 수술적 방법이 있다.<sup>22, 23</sup> 보존적 치료로 자연적인 폐쇄가 일어나지 않는다면 수술과 약물치료를 해야 하는데 개흉술을 포함하는 수술적인 방법은 혈압불안, 호흡이상, 감염, 뇌실내 출혈, 유미흉, 후두 신경마비, 사망 등 다양한 합병증 때문에 약물적인 치료에서 실패한 미숙아들에게 마지막으로 고려된다.<sup>6, 24-26</sup>

Indomethacin은 미숙아에서 동맥관 개존증의 예방적인 목적 및 초기 증상 시 쓰이는 약물 치료제로 사용되어 왔다.<sup>23</sup> 특히 Indomethacin은 초극소저체중출생아를 제외하 미숙아에서 만삭아보다 더 민감하게 작용한다고 알려져 있는데,<sup>27</sup> 재태주령 28주 미만의 60%에서 폐쇄가 일어나

며 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중출생아의 70-80%에서 효과를 보였다는 보고가 있다.<sup>3,17</sup>

반면 증상이 있는 만삭아의 동맥관 개존증에서 수술적 치료에 앞서 시행하는 indomethacin 치료 효과는 현재까지 불명확하다.<sup>8</sup> McCarthy 등<sup>18</sup>의 발표에 따르면 재태 주령 33주 미만의 8명의 동맥관 개존 환자들은 indomethacin 치료에 동맥관 폐쇄를 보였고 재태 주령 34주와 36주 사이의 6명의 환자들은 증상의 호전을 보였으나 완전한 폐쇄를 보이지 않았으며 재태 주령 36주 이상의 4명의 환자에서는 모두에서 indomethacin 치료에 반응을 보이지 않았다. 이를 근거로 indomethacin이 미숙아 동맥관 치료에 도움이 될 수 있으나 만삭아에서 효과가 없을 것으로 추정하였다. 반면 Watanabe 등<sup>15</sup>은 동맥관 개존 뿐만 아니라 다른 선천성 심장병을 동반한 재태 주령 37주 이상, 출생체중 2,500 g을 초과한 7명의 만삭아 가운데 4명(57.1%)의 환자가 indomethacin 치료에 동맥관이 폐쇄되었다고 보고하여, 다른 선천 심장질환을 가지고 있으며 증상을 동반한 동맥관 개존 환자에서 수술 전에 indomethacin 정주가 고려되어야 한다고 주장하였다. 또한 Takami 등<sup>14</sup>은 출생체중이 2,500 g 이상이며 재태 주령 37주를 넘는 41명의 증상을 동반한 동맥관 개존 환자 중 25명(61%)에서 indomethacin에 반응을 보였는데 이 중 12명은 동맥관의 완전한 폐쇄를 보였고, 13명은 동맥관의 크기가 줄어들어 증상의 호전을 보였다고 발표하여, 증상을 동반한 동맥관 개존을 가진 만삭아에서 수술 전에 indomethacin이 효과적인 내과적 치료로 사용될 수 있을 것이라고 보고하였다. 이 연구 역시 다른 동반 질환을 포함한 경우가 많았다.

본 연구에서도 증상을 동반한 동맥관 개존증 환자 29명 중, 21명(72.4%)에서 indomethacin 치료에 반응을 보였는데, 13명(44.8%)은 동맥관이 완전히 폐쇄되었고, 8명(27.6%)에서 동맥관은 완전히 막히지 않았으나 증상이 호전되는 등의 부분 반응을 보였다. 부분 반응을 보인 환자들을 추적한 결과 3명에서는 동맥관 개존이 계속 남아 있어 생후 9개월 이후, 시술이 가능한 시기에 기구를 이용하여 중재적 시술로 치료하였으며 2명은 동맥관 크기가 시술이 불가능할 정도로 작아서 추적 관찰 중이며 2명은 추적 관찰 중 동맥관이 완전 폐쇄되었다. 나머지 한 명은 동맥관

의 크기가 1 mm로 작았으나 다른 동반 선천성 심장병을 수술하면서 같이 폐쇄하였다.

미숙아를 대상으로 한 연구에서 indomethacin은 동맥관 뿐 아니라 다른 장기의 혈관을 수축시켜 신혈류량 감소 및 기능 저하, 괴사성 장염, 장출혈 및 천공, 뇌혈류량과 혈류속도의 감소 등을 일으킨다고 보고되었다.<sup>3</sup> 반면 만삭아를 대상으로 하였던 기존의 연구<sup>14</sup>에서 41명의 동맥관 개존 환자에게 indomethacin을 정주하였을 때 심한 궤양이 발생한 2명과 크레아티닌의 상승을 보인 1명을 제외하고는 그 외의 괴사성 장염, 장출혈 및 천공 등의 부작용은 보이지 않았다.<sup>14</sup> 29명이 대상이었던 본 연구에서도 3명에서 소변량의 감소가 확인되었으나 이뇨제 사용 후 회복되었으며 요소질소, 크레아티닌 상승이 동반되지는 않아 신기능 이상을 포함한 그 외의 부작용은 관찰되지 않았다.

미숙아에서 동맥관 개존증의 치료는 출생 24시간 이내에 약물을 투여하는 예방적 치료(prophylactic treatment)와 임상적으로 의미 있는 동맥관 개존증이 진단된 후 투여하는 방법(symptomatic treatment)이 있는데 이 두 치료 모두 indomethacin을 출생 후 빠른 시간 내에 사용해야 동맥관을 수축시키는 효과를 높일 수 있다고 알려져 있다.<sup>25</sup>

본 연구에서 치료 시기에 있어서 indomethacin에 반응을 보이지 않은 군에 비해서 부분적인 반응을 보인 경우와 완전 반응을 보이며 동맥관이 폐쇄된 경우일수록 더 빨리 치료를 시작한 것을 알 수 있었다. 그렇지만, 조기에 indomethacin을 투여할 때 치료 효과가 좋은 것인지에 대한 판단을 내리기에는 다음과 같은 한계가 있었다. 임상적으로 증상을 보이는 동맥관 개존증이 진단되는 시기가 늦어서 치료 시점의 차이를 보이게 된 것은 사실이지만, 대상환자 중 완전 반응군 1/13명, 부분 반응군 2/8명, 비 반응군 8/8명은 타병원에서 출생한 이후 추적관찰 중 증상을 발견하여 본원으로 전원되었던 환자로 비 반응군에서의 동맥관 개존증 진단시기가 상대적으로 늦어지게 되었던 요인이 되었던 것으로 생각된다. 즉, 각 군 간에서 동맥관 개존증의 증상 발현 시기를 발견하기 위해 환자 관찰을 시작한 시점이 동일한 조건이 아닌 차이가 있었다. 또한 본 연구에서는 기존 환자를 후향적으로 분석하면서, 만삭아에서 indo-



methacin을 사용하지 않고 동맥관 개존증의 자연 폐쇄 여부를 확인한 증례가 없어서 그에 대한 비교를 시행하지 못하였다. 하지만 만삭아에 있어서도 증상이 있는 동맥관 개존증의 경우에 수술적 결찰 이전에 상대적으로 경미한 치료 부작용을 고려하였을 때 우선적으로 indomethacin을 투여를 시도해보는 것이 유용할 것으로 본 연구의 저자들은 판단하였다.

본 연구는 국내에서 처음으로 만삭아에서 indomethacin을 이용하여 동맥관 개존증의 치료 효과를 관찰한 것으로 그 의미가 있다. 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구로서 오류의 가능성이 있어 향후 대규모의 전향적 연구가 앞으로 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 indomethacin 정주 치료로 혈액학적인 증상을 가진 만삭아 동맥관 개존증에서 72.4%가 동맥관의 완전 폐쇄 및 부분 폐쇄를 통한 임상 증상 호전을 보였다. 부분 폐쇄된 8명 중에서 3명은 중재술, 1명은 결찰술을 시행하였으나 충분히 효과적이라는 근거는 명확하지 않는다. 따라서 만삭아의 동맥관 개존증에서 수술적 치료 이전에 약물 치료를 고려해 볼 수 있겠고 이로 인한 부작용은 미미할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

이 논문은 전남대학교병원 학술연구비(CRI 11013-1)에 의하여 연구되었음.

## References

- 1) Evans NJ, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990;65:24-6.
- 2) Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F188-94.
- 3) Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:177-84.
- 4) Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.
- 5) Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92:467-73.
- 6) Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: Complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001;29:327-34.
- 7) Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol* 2012;36:146-53.
- 8) Dani C. New therapeutic strategies for the treatment of patent ductus arteriosus infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 1:32-3.
- 9) 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.
- 10) Krueger E, Mellander M, Bratton D, Cotton R. Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with a single dose of indomethacin. *J Pediatr* 1987;111:749-54.
- 11) Roclawski M, Sabiniewicz R, Potaz P, Smoczynski A, Pankowski R, Mazurek T, et al. Scoliosis in patients with aortic coarctation and patent ductus arteriosus: Does standard posterolateral thoracotomy play a role in the development of the lateral curve of the spine? *Pediatr Cardiol* 2009;30:941-5.
- 12) Francis E, Kumar S, Krishna Kumar R. Palliative stenting of patent ductus arteriosus in older children and young adults with congenital cyanotic heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012.
- 13) Amoozgar H, Ghodstehrani M, Pishva N. Oral ibuprofen and ductus arteriosus closure in full-term neonates: A prospective case-control study. *Pediatr Cardiol* 2010;31:40-3.
- 14) Takami T, Yoda H, Kawakami T, Yamamura H, Nakanishi T, Nakazawa M, et al. Usefulness of indomethacin for patent ductus arteriosus in full-term infants. *Pediatr Cardiol* 2007;28:46-50.
- 15) Watanabe K, Tomita H, Ono Y, Yamada O, Kurosaki K, Echigo S. Intravenous indomethacin therapy in infants with a patent ductus arteriosus complicating other congenital heart defects. *Circ J* 2003;67:750-2.
- 16) M El Hajjar, G Vaksman, T Rakza, Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F419-22.
- 17) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
- 18) McCarthy JS, Zies LG, Gelband H. Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by indomethacin. *Pediatrics* 1978;62:706-12.

- 19) Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, Carlos RQ, Smith MS, Davey AM, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;30:343-8.
- 20) Colditz P, Murphy D, Rolfe P, Wilkinson AR. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:8-12.
- 21) Kang NS, Yoo KH, Cheon H, Choi BM, Hong YS, Lee JW, et al. Indomethacin treatment decreases renal blood flow velocity in human neonates. *Biol neonate* 1999;76:261-5.
- 22) Danny C. Little, Theodore C. Pratt, Shannon E. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: The relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg* 2003;38:492-6.
- 23) Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: Indomethacin or ibuprofen? *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:S60-2.
- 24) Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
- 25) Robert G. Tefft. The Impact of an Early Ibuprofen Treatment Protocol on the Incidence of Surgical Ligation of the Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol* 2010;27: 83-90.
- 26) El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr* 2013;162:1100-6.
- 27) Moore GP, Lawrence SL, Maharajh G, Sumner A, Gaboury I, Barrowman N, et al. Therapeutic strategies, including a high surgical ligation rate, for patent ductus arteriosus closure in extremely premature infants in a North American centre. *Paediatr Child Health* 2012;17: e26-31.

## = 국 문 초 록 =

**목적:** Indomethacin은 동맥관 개존을 가진 미숙아에서 예방요법 및 일차 치료로 보고되고 있다. 그러나, 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존을 가진 만삭아에 대한 indomethacin 치료에 관하여는 아직까지 논란이 있는 상태이다. 따라서, 본 연구는 만삭아에서 동맥관 개존에 대한 indomethacin 치료의 효과를 알아보고자 한다.

**방법:** 2007년 1월부터 2009년12월까지 전남대학교병원에서 증상이 동반된 동맥관 개존증으로 치료를 받은 2,500 g 이상, 제태 주령 37주 이상인 만삭아를 대상으로 indomethacin 치료의 효과를 후향적으로 조사하였다. Indomethacin 치료의 반응에 따라 1) indomethacin 치료 후에 완전 폐쇄된 완전 반응군, 2) 완전히 폐쇄되지는 않았으나 추가적인 치료 없이 임상 소견이 호전된 부분 반응군, 3) 반응을 보이지 않아서 추후 수술적 결찰을 시행한 비 반응군으로 구분하였다.

**결과:** 동맥관 개존을 가진 만삭아 29명에서 indomethacin으로 치료한 후에 21명(72.4%)에서 indomethacin 치료에 완전 폐쇄와 부분폐쇄를 보이며, 13명(44.8%)이 완전 반응군, 8명(27.6%)이 부분 반응군, 나머지 8명(27.6%)은 비 반응군이였다. 출생 체중, 동맥관 최소 직경, indomethacin 투여 횟수는 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나, indomethacin을 처음 투여한 시기에 있어서 완전 반응군( $4.8 \pm 4.5$ 일,  $P=0.03$ )과 부분 반응군( $6.3 \pm 2.0$  일,  $P=0.04$ )이 비 반응군( $13.8 \pm 8.1$ 일)에 비해 더 빨랐다.

**결론:** 만삭아의 동맥관 개존증 치료에 있어서 수술적 치료 이전에 우선적으로 indomethacin 정주 치료를 시행함으로써 동맥관의 완전 폐쇄 및 부분 폐쇄를 통한 임상 증상 호전을 기대할 수 있을 것이다.

**중심 단어:** Indomethacin, 동맥관 개존증, 만삭아