

유증상 미숙아 동맥관 개존증의 진단 및 치료전략

동국대학교 일산병원 소아청소년과
이 정 하

Strategy of Diagnosis and Treatment for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants

Jung Ha Lee, M.D., Ph.D.

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

Patent ductus arteriosus (PDA) is a major morbidity in preterm infants, especially in extremely premature infants less than 28 weeks. Early diagnosis of hemodynamically significant PDA (hs-PDA) is not easy because the symptoms of PDA in preterm infants are non-specific. Echocardiography is a good diagnostic tool for early detection of PDA. Clinical investigation has been continued to establish a criteria for selecting an infant who needs early targeted treatment of PDA by echocardiography. The biomarkers such as brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP (NTpBNP) are currently under research as a diagnostic and prognostic marker of PDA. Cyclooxygenase (COX) inhibitor is the treatment of choice and highly effective for PDA closure in preterm infants. Oral ibuprofen is emerging as a better alternative because it is as effective as indomethacin with fewer side effects. PDA ligation is a treatment option for hs-PDA when medical treatment is failed. There is lack of long term benefits of such treatments to induce ductal closure. Thus, it is prudent to treat an infant with clinically significant PDA on the basis of gestational age, birth weight, clinical status, and echocardiographic findings. Better diagnostic tools to identify infants who might benefit from ductal closure are needed.

Key Words : Patent ductus arteriosus, Preterm, Management, Ibuprofen

동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA)은 호흡 곤란증후군과 함께 미숙아를 치료하는 임상에게 가장 많은 관심을 요구하는 질환이다. 미숙아의 PDA는 1959년 Burnard가 처음으로 임상적 의미를 기술하였다.¹ 이후로 미숙아의 호흡곤란증후군에 동반된 PDA는 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 인공환기요법 기간의 증가, 폐출혈, 괴사성장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 신장기능장애, 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실 주변 백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL), 뇌성 마비의 발생 및 사망과 연관되어 있음이 보고되었다.²⁻¹¹ 이에 따라 미숙아에

서 PDA가 지속될 경우에는 약물요법이나 수술을 통한 치료가 보편적으로 행해지고 있다. 하지만, PDA를 치료하는 것이 미숙아의 장기적인 예후에 유익한가에 대해서는 논의가 계속되고 있다. 저자는 본 논문을 통해 PDA가 미숙아에 미치는 영향과 적절한 치료시기 및 방법에 대한 최근 연구들을 고찰하여 진료에 도움이 되고자 한다.

본 론

1. 동맥관 개존증의 병태생리

태아순환에서 폐혈류는 심박출량의 10%정도를 차지하고, 90%의 혈류는 동맥관을 통해 하행대동맥으로 내려간다. 출생 후에는 산소 분압이 증가하고 폐가 확장되고 동맥관이 폐쇄됨에 따라 양심실 순환이 연속 순환으로 전환된다. 동맥관은 다른 혈관과 달리 내벽이 평활근으로 둘러싸

접수: 2013년 6월 7일, 수정: 2013년 6월 23일

승인: 2013년 6월 24일

책임저자: 이정하, 410-773 경기도 고양시 일산동구 식사동 814

동국대학교 일산병원 소아청소년과

전화: (031)961-7187, 전송: (031) 961-7188

E-mail: michel@dumc.or.kr

여 있고 내부는 불규칙한 모양의 내막 쿠션(neointimal cushions)을 가지고 있다. 동맥관을 둘러싼 내벽의 평활근 세포는 산소에 의해 유발되는 칼슘 유입에 의해 수축을 일으킨다. 평활근 세포의 칼슘통로는 전압작동성 칼슘통로의 개방을 지속시키는 역할을 한다.¹² 조산된 토끼의 동맥관에서는 이러한 이온통로의 미성숙으로 인해 산소에 의한 평활근의 수축이 잘 일어나지 않는다.¹² Reactive oxygen species에 의해 작동하는 Rho/Rho kinase 경로는 칼슘 감작을 통해 평활근의 수축을 유지시키는 역할을 하는데, 조산된 토끼의 동맥관에서는 이러한 경로의 생성이 감소되어 있다.¹³ 또한, 산소는 혈관 수축인자인 endothelin의 분비를 증가시킨다. 태내에서는 낮은 산소분압과 태반에 의해 풍부하게 생성되는 prostaglandin (PG) E2와 PGI2에 의해 동맥관이 유지되지만, 출생 직후에는 산소 분압이 증가하고 PG의 생성이 감소하여 동맥관의 폐쇄를 유발하게 된다. 출생 후에는 산소분압과 endothelin이 증가하여 동맥관에 혈관수축인자로 작용하게 되고 평활근벽의 수축이 유발된다. 이에 따라 내막의 허혈과 과사가 초래되면 동맥관은 해부학적으로 폐쇄되어 인대의 형태로 존재하게 된다. 이러한 과정에서 출생 직후부터 동맥관 내에 혈소판의 동원이 관찰되는데, 동맥관의 폐쇄에는 혈소판에 의해 매개되는 혈전의 생성이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.¹⁴ 미숙아의 동맥관은 산소에 대한 민감도가 떨어지고 PGE2과 nitric oxide (NO)에 대한 감수성이 증가되어 있으며, 동맥관벽에 평활근이 덜 발달되어 있어, 미숙아에서는 만삭아에 비해 출생 후 PDA가 지속되는 빈도가 높다.¹⁵

2. 동맥관 폐쇄의 빈도

정상 신생아에서는 48시간 이내에 90%에서 동맥관의 폐쇄가 나타나고, 72시간이면 100%에서 동맥관의 폐쇄가 이루어진다. 미숙아에서는 동맥관의 폐쇄가 지연되는데, 재태주령 30주 이상의 미숙아에서는 생후 4일경에는 동맥관이 대부분 폐쇄되지만, 재태주령 30주 미만의 신생아에서는 생후 4일이 지나도 65% 정도의 환아에서 동맥관이 남아있다. 출생 체중 1,000 g 미만의 신생아에서는 생후 1주일 이 지나도 34%에서만 동맥관의 폐쇄가 일어나고, 장기적인 자연 폐쇄율은 알려지지 않았다. 재태주령과 체중

에 따른 동맥관의 자연폐쇄율은 Table 1과 같다.¹⁶

동맥관의 자연 폐쇄에는 여러 가지 요인이 작용한다. 저체중출생아, 신생아 패혈증, 출생 첫날의 과도한 수액요법은 PDA의 발생빈도를 높인다.²¹⁻²³ 그리고, furosemide의 투여와 광선요법이 PDA의 발생빈도를 높인다는 주장이 일부에서 제시되었다.^{24,25} 인공폐표면활성제의 투여는 동맥관의 폐쇄에는 직접적인 영향을 주지 않지만 폐혈관의 저항을 낮추어서 좌-우 단락량을 증가시킨다.^{26,27} 다기관 연구에 의하면, 출생 후 적절히 낮은 산소 농도는 동맥관의 지속에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.²⁸ 출생 전 스테로이드를 투여 받은 신생아들과 유색 인종 신생아에서는 동맥관의 폐쇄율이 상대적으로 높게 보고된다.^{29,30}

3. 미숙아 PDA의 임상 양상

호흡곤란증후군이 호전된 후에도 지속되는 대사성 산증, 산소 의존도의 증가, 이산화탄소의 축적, 빠른 호흡과 무호흡은 PDA를 의심할 수 있는 소견이다. PDA가 있는 환아의 진찰 조건에서는 넓은 맥압과 도약맥, 박동 증가가 관찰된다. 또한, 환아의 좌측 흉골연 상부에서 수축기 혹은 지속적인 기계양 심잡음을 청진할 수 있다.

4. 미숙아 PDA의 진단

PDA는 심장초음파 검사를 통해 간편하고 정확하게 진단할 수 있다. 심장초음파 검사에서 좌심방과 좌심실의 확장 소견을 관찰할 수 있고, doppler 검사를 통해 동맥관의

Table 1. Rates of Spontaneous Ductus Arteriosus Closure (%)¹⁷⁻²⁰

	Closed on Day 4	Closed on Day 7	Closed at Discharge
Gestational age			
Full term	100	100	100
30 weeks	90	98	98
27-28 weeks	22	36	NA
25-26 weeks	20	32	NA
24 weeks	8	13	NA
Birth weight			
1,000-1,500 g	35	67	94
<1,000 g	21	34	NA

NA, no data available. Quoted from Semin Perinatol 2012;36:123-9.

크기와 단락의 정도를 측정할 수 있다. 미숙아 PDA를 초기에 치료하는 것에 대한 임상적 유용성이 확인되지 않았기 때문에 증상이 없는 미숙아에서 초기에 심장초음파 검사를 통해 일괄적으로 PDA를 선별하는 것은 권장되고 있지 않다.

5. 유증상 미숙아 PDA의 조기 진단

1) 심장초음파

혈역학적으로 의미 있는 PDA의 심장초음파 소견에 대해 많은 기준이 제시되어 왔다. M-mode상에서 좌심실/대동맥비가 1.5:1을 초과하는 것은 치료를 요하는 PDA의 절단값으로서 잘 알려진 지표이다.³¹ 그리고, 동맥관의 크기가 1.5 mm를 초과하는 경우에는 종말기관(end organ)의 허혈이 초래되므로 치료의 대상으로 간주되었다.^{32,33} 그 외에 동맥관을 통한 혈류 속도,³⁴ 승모판막 혈류 속도,³⁵ 이완기말 좌심실 크기/대동맥 비³⁶ 등이 유증상 PDA를 예측하는데 사용되어 왔다. 하지만 동맥관 크기와 같은 기준은 환자의 체중과 재태기간에 따라 임상적 의미가 다르고, 측정의 오류가 존재한다. 그리고, 체·폐혈관의 저항에 따라 같은 크기의 동맥관에서도 단락량의 차이가 나타나다. 이에 따라 좌심실의 용적 부하, 종말기관 허혈을 반영하고, 유증상 PDA를 예측할 수 있는 심장초음파 지표에 대한 연구가 계속되고 있다. McNamara 등³⁶은 심장초음파 소견과 함께 oxygen index, 인공환기 요구도, 폐 방사선 소견, 신기능 장애, 대사성 산증과 같은 임상양상을 포함하는 staging system을 제안하였다(Table 2). McNamara와 Sehgal 등³⁷은 동맥관을 통한 단락량을 평가할 수 있는 심장초음파상의 지표를 제시하였다(Table 3). El-Khuffash 등²은 재태연령 32주 미만, 1,500 g 미만의 미숙아에서 생후 48시간에 심장초음파를 시행하여 PDA의 소견을 점수로 나타낸 뒤, 2년 뒤에 나쁜 신경발달 결과를 보이는 군에서 높은 점수를 보였다고 보고하였다(2 vs. 5, $P<0.001$). 이들이 사용한 6가지 항목은 (1) PDA의 직경 >1.5 mm, (2) 좌심방:대동맥 비 ≥ 1.5 , (3) 하행 대동맥의 이완기 말 혈류가 없거나 역전된 경우, (4) 좌심실심박출량 >300 mL/kg/min, (5) 승모판막 혈류 E/A 비 >1 , (6) 복강동맥혈류/좌심실박출량 비 ≤ 0.15 이다. 그 외에도 좌심방/우심방

비,³⁸ 조직 doppler 심초음파를 이용한 좌심실 E/Ea39 등 다양한 지표가 제시되고 있지만, 임상적 유용성은 명확하지 않다. 생후 48시간 전에 시행하는 심장초음파가 예후 예측인자로서의 유용한지는 아직까지 입증된 바가 없다.⁴⁰ 유증상 PDA를 진단하기 위해서 심장초음파의 역할은 절대적이며, 임상적으로 유용한 지표를 찾기 위한 시도가 계속되어야 한다.

2) 생물학적 표지자

심장의 기능이상과 손상 시에 증가하는 호르몬과 효소들이 심부전과 허혈성 심근손상의 진단과 예후를 예측하기 위한 좋은 지표가 된다고 알려졌다.⁴¹ 이 중에서 brain natriuretic peptide (BNP)는 심근의 확장과 비대, 스트레스에 반응하여 심실에서 분비되며 이뇨와 혈관확장을 유발하고, renin-angiotensin-aldosterone 체계를 억제시킨다. 미숙아에서 BNP와 그 전구체인 N-terminal pro-BNP (NTpBNP)는 유증상 PDA의 표지자로 알려져 있고, 이들의 만삭아와 미숙아에서의 정상치는 이미 확립되어 있다.⁴² Choi 등⁴³에 의하면 생후 3일에 25-34주의 신생아에서 측정한 BNP 농도는 유증상 PDA를 가진 환아군($2,896 \pm 1,627$ pg/mL)에서 무증상의 PDA를 가지거나 PDA가 폐쇄된 환아군(208 ± 313 pg/mL)에 비해 유의하게 높았다고 한다. 이들은 유증상 PDA의 BNP 하한치를 1,100 pg/mL로 제시하였다(민감도 100%, 특이도 95.3%). Lee 등⁴⁴은 BNP 농도는 생후 12시간에는 동맥관 존재 여부에 따른 차이를 보이지 않지만, 생후 24시간부터 차이가 난다고 보고하였다. El-Khuffash 등²은 생후 48시간에 측정한 cardiac troponin T (cTnT)와 NTpBNP가 2년 뒤에 나쁜 신경발달결과를 보이는 군에서 각각 유의하게 상승되어 있다고 보고하였다($2.30 \mu\text{g/L}$ vs. $0.19 \mu\text{g/L}$, $P<0.001$; $9,209$ pmol/L vs. $1,664$ pmol/L, $P<0.001$). 나쁜 신경발달을 보인 환아군에서는 3도 이상의 심한 IVH의 빈도 또한 높았다. El-Khuffash 등⁴⁰이 시행한 다른 연구에서는 NTpBNP 수치가 5,500 pmol/L인 경우(민감도 80%, 특이도 80%)와 cTnT 수치가 $0.42 \mu\text{g/L}$ 경우(민감도 70%, 특이도 75%)에 퇴원 전 심한 IVH의 발생을 예측할 수 있었다. 반면에 치료에 의해 동맥관이 폐쇄되면

Table 2. Proposed Staging System (Adapted from McNamara and Hellman, Unpublished Clinical Triaging System for Ligation of a Patent Ductus Arteriosus (PDA)) for Determining the Magnitude of the Haemodynamically Significant Ductus Arteriosus (HSDA), Which Is Based on Clinical and Echocardiographic Criteria

	Clinical	Echocardiography
C1	Asymptomatic	E1 No evidence of ductal flow on two-dimensional or Doppler interrogation
C2	Mild Oxygenation difficulty (OI <6) Occasional (<6) episodes of oxygen desaturation, bradycardia or apnoea Need for respiratory support (nCPAP) or mechanical ventilation (MAP <8) Feeding intolerance (>20% gastric aspirates) Radiologic evidence of increased pulmonary vascularity	E2 Small non-significant ductus arteriosus Transductal diameter <1.5 mm Restrictive continuous transductal flow (DA Vmax >2.0 m/s) No signs of left heart volume loading (eg, mitral regurgitant jet >2.0 m/s or LA:Ao ratio >1.5:1) No signs of left heart pressure loading (eg, E/A ratio >1.0 or IVRT >50) Normal end-organ (eg, superior mesenteric, middle cerebral) arterial diastolic flow
C3	Moderate Oxygenation difficulty (OI 7-14) Frequent (hourly) episodes of oxygen desaturation, bradycardia or apnoea Increasing ventilation requirements (MAP 9-12) Inability to feed due to marked abdominal distension or emesis Oliguria with mild elevation in plasma creatinine Systemic hypotension (low mean or diastolic BP) requiring a single cardiotropic agent Radiological evidence of cardiomegaly or pulmonary oedema Mild metabolic acidosis (pH 7.1-7.25 and/or base deficit -7 to -12.0)	E3 Moderate HSDA Transductal diameter 1.5-3.0 mm Unrestrictive pulsatile transductal flow (DA Vmax <2.0 m/s) Mild-moderate left heart volume loading (eg, LA:Ao ratio 1.5 to 2:1) Mild-moderate left heart pressure loading (eg, E/A ratio >1.0 or IVRT 50-60) Decreased or absent diastolic flow in superior mesenteric artery, Middle cerebral artery or renal artery
C4	Severe Oxygenation difficulty (OI >15) High ventilation requirements (MAP >12) or need for high-frequency modes of ventilation Profound or recurrent pulmonary haemorrhage "NEC-like" abdominal distension with tenderness or erythema Acute renal failure Haemodynamic instability requiring >1 cardiotropic agent Moderate-severe metabolic acidosis (pH <7.1) or base deficit >-12.0	E4 Large HSDA Transductal diameter >3.0 mm Unrestrictive pulsatile transductal flow Severe left heart volume loading (eg, LA:Ao ratio >2:1, mitral regurgitant jet >2.0 m/s) Severe left heart pressure loading (eg, E/A ratio >1.5 or IVRT >60) Reversal of end-diastolic flow in superior mesenteric artery, middle cerebral artery or renal artery

Abbreviations: BP, blood pressure; DA Vmax, ductus arteriosus peak velocity; E/A, early passive to late atrial contractile phase of transmitral filling ratio; IVRT, isovolumic relaxation time; LA: Ao ratio, left atrium to aortic ratio; MAP, mean airway pressure; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure; NEC, necrotising enterocolitis; OI, oxygenation index.

Patients should be assigned both a clinical and echocardiography stage (eg, neonate with severe oxygenation failure, pulmonary haemorrhage and a 3.2 mm unrestrictive left-to-right shunt will be C4-E4 class HSDA).

Detailed discussion of the echocardiography parameters is beyond the scope of this perspective. Quoted from Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F424-7.

NTpBNP 농도가 24-48시간 이내에 급속히 감소하였다.⁴⁵ Czernik 등⁴⁶은 소변의 NTpBNP/creatinine 비가 동맥관 개존증과 연관이 있음을 보고하였다. BNP, NTpBNP, cTnT와 같은 생화학적 표지자를 심장초음파 소견과 결합

시켜 IVH나 사망과 같은 나쁜 예후를 보이는 환아들을 조기에 선별하고 PDA의 치료를 통해 예후를 향상시킬 수 있는가에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Table 3. Comparison of Echocardiographic Markers of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus

	No PDA	Small	Moderate	Large
Characteristics of the ductus arteriosus				
Transductal diameter (mm)	0	<1.5	1.5-3	>3
Ductal velocity V_{max} (cm/s)	0	>2	1.5-2	<1.5
Antegrade PA diastolic flow (cm/s)	0	>30	30-50	>50
Pulmonary overcirculation 25-26 weeks				
Left atrial/aortic ratio	1.13±0.23	<1.4:1	1.4-1.6:1	>1.6:1
Left ventricular/aortic ratio	1.86±0.29	-	2.15±0.39	2.27±0.37
E wave/A wave ratio	<1	<1	1-1.5	>1.5
IVRT (ms)	<55	46-54	36-45	<35
LVSTI	0.34±0.09	-	0.26±0.03	0.24±0.07
Systemic hypoperfusion				
Retrograde diastolic flow (%)	10	<30	30-50	>50
Aortic stroke volume (mL/kg)	≤2.25	-	-	≥2.34
Left ventricular output (mL/kg/min)	190-310	-	-	>314
LVO/SVC flow ratio	2.4±0.3	-	-	4.5±0.6

Abbreviations: LVO, left ventricular output; SVC, superior vena cava; LVSTI, left ventricular stroke volume index; IVRT, isovolumic relaxation time; PWD, pulse wave Doppler; CWD, continuous wave Doppler; PA, pulmonary artery. Quoted from Eur J Pediatr 2009;168:907-14.

6. 미숙아 PDA의 치료

미숙아 PDA의 치료는 크게 보존적 치료, 약물 요법, 수술로 나누어 생각해 볼 수 있다.

1) 보존적 치료

미숙아에서 PDA에 의해 합병증이 발생하는 것은 증가된 좌-우 단락에 의한 과다한 폐혈류량과 폐부종, 좌심실 용적 부하로 인한 심부전, 동맥관으로의 스틸(steal)로 인한 장기의 허혈에 기인한다. 폐관류량의 증가에 따른 폐부종을 감소시키기 위해서는 인공환기 시에 적절한 호기말 양압(PEEP)과 낮은 흡기시간을 유지하는 것이 좋다.⁴⁷ 불필요한 폐동맥 확장을 방지하기 위해 경한 산혈증과 과탄산혈증을 허용하고, 과다한 산소의 투여를 제한한다. 또한, 흡입용 NO, 칼슘차단제, prostanoids, phosphodiesterase-5 억제제, endothelin 억제제 등 폐혈관 확장제의 사용은 꼭 필요한 경우로 최소화한다. 폐혈증이 동반된 PDA에서는 동맥관의 폐쇄가 지연되고, BPD의 발생이 증가한다. 따라서, 폐혈증을 예방함으로써 PDA에 의한 합병증을 감소시킬 수 있다.²¹ PDA에 의해 발생한 울혈성 심부전의 치료는 일반적인 심부전의 치료와 같다. 수액제한과 이뇨제를 투여해 전부하를 감소시키고, digoxin, cate-

cholamine, milrinone 등을 투여하여 심근 수축력을 강화시키며, 혈관확장제를 투여하여 후부하를 감소시킨다. 이 중에서 digoxin과 furosemide에 대해 체계적인 연구가 이루어졌다. Digoxin의 투여는 PDA에 대해 유용성이 입증되지 않았고, furosemide는 신장에서 PGE2의 생성을 증가시켜 PDA를 지속시킬 수 있으므로 주의가 요한다.^{48,49} PDA가 있는 환아에서 PDA가 폐쇄될 때까지 수유를 중단하는 것은 NEC를 예방하는데 효과가 입증되지 않았다.⁵⁰ 과다한 수액주입은 PDA를 지속시키는 것으로 알려져 있지만,⁶ 적절한 수액 요법의 기준은 아직까지 확립되지 않았다. 생후 2주가 되기 전에 170-180 mL/kg/일의 수액을 주입 받은 환아에서 이러한 효과가 증대됨이 보고되고 있으므로,⁵¹ 생후 첫 날은 80 mL/kg/일 이하의 수액을 투여하고 2주째가 될 때까지 점차적으로 150 mL/kg/일까지 수액을 늘려나가는 것이 PDA를 예방하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 출생 후 낮은 산소 농도는 PDA를 지속시킬 수 있다는 가정을 해볼 수 있지만, 무작위 대조연구에서 제태주령 24-28주인 미숙아에서 산소 포화도가 85-89%인 군과 91-95%인 군 간에 PDA의 발생과 치료에 의미있는 차이는 없었다.⁵²

2) 약물 치료

(1) Indomethacin

Indomethacin은 비특이적 cyclooxygenase (COX) 억제제로서 PDA의 치료에 가장 보편적으로 사용되어왔다. Indomethacin 투여 후에 미숙아 PDA의 폐쇄는 60-80% 정도로 보고된다.⁵² 2,872명의 환아를 대상으로 한 19개의 무작위 대조연구를 대상으로 cochrane meta 분석을 시행하였을 때, 미숙아에게 예방적으로 indomethacin을 투여하는 것은 유증상 PDA와 PDA 결찰술의 빈도를 낮추고 심한 IVH의 빈도를 감소시키는 것으로 확인되었다. 하지만, 사망률이나 신경발달과 같은 장기적인 예후에는 영향이 없는 것으로 확인되었고, 이는 이전의 연구결과들과 일치하는 소견이다.⁵³ 생후 24시간 이후에 무증상의 PDA를 가진 미숙아에게 indomethacin 치료를 시행하는 것은 유증상 PDA의 발생빈도와 산소 투여 기간을 줄이지만 사망률, 만성 폐질환, IVH, 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP), 인공환기기간 등의 장기적인 예후에는 영향을 주지 않는 것으로 보고 되었다.⁵⁴ Indomethacin은 신장관류를 감소시키고, 궤뇨를 유발하지만 이는 가역적으로 회복된다.⁵² 하지만, indomethacin을 PDA가 없는 극소저출생체중아에게 투여하였을 시에는 만성 만성폐질환의 발병을 증가시킨다.⁵⁵ 보편적으로 투여하는 indomethacin과 ibuprofen의 투여량은 다음과 같다(Table 3). Indomethacin을 장기간 투여(0.1 mg/kg/일, 6일)하는 것은 단기간 투여하는 것에 비해 PDA의 폐쇄, 수술의 빈도나 PDA의 재개울에 변화가 없지만, NEC의 빈도를 두 배로 높이므로 권장되지 않는다.⁵⁶

(2) Ibuprofen

Indomethacin의 체순환을 감소시키는 효과와 신장에 대한 부작용에 대한 우려로 다른 COX 억제제의 투여가 시도되었다. 가장 보편적으로 사용되는 약은 ibuprofen이다. 2013년 cochrane meta 분석 결과를 살펴보면, ibuprofen은 PDA의 폐쇄에 효과가 있으며, PDA의 폐쇄율은 indomethacin을 투여했을 경우와 차이를 보이지 않았다. 27개의 무작위 대조연구를 메타분석한 결과에서 ibuprofen은 indomethacin에 비해 NEC의 발생빈도를 낮추고 (상대위험비=0.44), 인공환기기간을 줄인다. 또한, ibuprofen은

indomethacin에 비해 혈청 크레아티닌 상승과 궤뇨와 같은 일시적인 신기능부전의 빈도를 낮춘다. 그 외에 사망률, PDA의 재개, PDA 결찰술의 빈도, IVH, PVL, 장관영양을 시작하는 시기, ROP, 폐혈증, 입원 기간에는 양 군간의 차이가 없었다. 이 분석에서는 ibuprofen의 경구로 투여하는 것은 PDA 폐쇄에 있어 ibuprofen을 정맥으로 투여하는 것과 같은 효과를 보였다. 고용량의 ibuprofen 투여의 유용성에 대해서는 아직까지 연구가 부족하다.⁵⁷ 하지만, ibuprofen 투여의 장기적 유용성은 indomethacin에서와 마찬가지로 입증된 바가 없다. 이러한 사실을 종합해 볼 때, 미숙아 PDA의 약물 치료에는 indomethacin 보다는 ibuprofen을 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 일부에서 ibuprofen 투여 시에 심한 폐동맥 고혈압의 발생을 보고하였지만, 연구에 따라 다른 결과를 보인다.⁵⁸

(3) 동맥관 결찰술

동맥관 결찰술은 약물치료에 비해 확실하게 동맥관을 폐쇄시킬 수 있는 치료이다. 그리고, 생후 24시간 이내에 예방적 동맥관 결찰술은 NEC의 발생을 감소시킨다.⁵⁹ 동맥관 결찰술은 비교적 안전한 수술이지만, 되돌이후두신경마비, 유미흉, 기흉, 일시적인 좌심실 기능장애, 척추측만증 등의 합병증을 일으킬 수 있으므로, 예방적인 동맥관 결찰술은 시행하지 않는다. Cochrane 분석(2013년)에서 동맥관 결찰술은 indomethacin 투여에 비해 입원 중 사망률, 만성 폐질환, NEC, 폐혈증, IVH의 발생과 크레아티닌 수치에 있어서 차이가 없었다. 하지만, 기흉 (상대위험비=2.68)과 3도 이상의 ROP (상대위험비=3.80)의 발생빈도가 높았다.⁶⁰ 따라서, 동맥관 결찰술은 지속되는 유증상 PDA에서 COX 억제제의 치료가 금기이거나, 실패한 경우에 시행하도록 한다.

7. 미숙아 PDA를 언제 치료 할 것인가

도입부에 언급된 바와 같이 PDA가 있는 미숙아에서는 정상 신생아에 비해 많은 치명적인 합병증이 발생한다. 좌-우 단락의 양이 많은 큰 PDA가 자연폐쇄 되지 않고 지속되어 심부전을 초래하는 경우에는 PDA를 치료하는 것은 필요한 조치이다. 그러나, 혈액학적으로 이상을 보이지 않는 PDA에 대해 보수적인 접근 방식을 유지할지 조기

에 치료할지를 결정하는 것은 어려운 문제이다. 많은 무작위 대조연구에서 PDA를 조기에 치료하는 것이 장기적으로 유용한지 여부는 확인되지 않았다. 현재까지 1,000 g 미만의 환아에서 유증상(symptomatic) PDA를 치료하지 않고 관찰한 무작위 대조연구는 30년 전에 보고된 것이 유일하다.⁶¹ 많은 무작위 대조연구들은 미숙아의 유증상 PDA를 치료하는 것에 대한 이익을 평가하기 보다는 PDA의 치료시기에 따른 임상적 효과를 비교하기 위해 시행되었다. 미숙아 PDA의 치료를 결정하는 데에는 미숙아 PDA의 자연폐쇄율, PDA의 합병증, 치료의 부작용을 종합적으로 고려해야 할 것이다. Indomethacin 예방요법은 IVH를 감소시키지만, 치료는 IVH의 빈도를 높이는 것이 알려져 있다. 동맥관 결찰술은 대조군과 비교한 연구가 존재하지 않고, indomethacin 치료와 비교하였을 때, 3도 이상의 ROP와 만성 폐질환의 발생을 증가시킨다. 이러한 모든 치료는 신경발달에 대한 장기적인 이익이 확인되지 않았다. 미숙아의 PDA는 대부분 자연폐쇄 되므로, 근래에 시행된 연구들은 수액 제한과 적절한 인공환기와 같은 보존적 요법을 통해 좋은 임상적 결과를 얻을 수 있음을 보고하였다.^{40,62} 따라서, 현재 미숙아에서 혈액학적으로 이상을 보이지 않는 PDA의 조기 치료는 근거가 없고, PDA의 발생을 줄이기 위한 보존적 요법을 적극적으로 시행할 필요가 있다.

하지만, 1,000 g 미만의 신생아에서는 PDA의 자연폐쇄율이 높지 않고, 약물치료의 효과는 시간이 경과할수록 감소한다. COX억제제의 PDA 폐쇄 효과는 생후 첫 1주 이후에는 감소하므로, 지속되어 나쁜 예후를 초래하는 PDA를 조기에 예측할 수 있다면 고위험군에서는 조기 치료가 예후를 향상시킬 수 있다는 가정을 해볼 수 있다. 채태주령 28주 미만, 1,000 g 미만의 환아들에서 임상양상이 나타나기 전에 심장초음파를 통해 유증상 PDA를 진단해서 조기에 표적 치료(early targeted treatment)를 시행한 몇몇 무작위 대조연구에서 이러한 치료가 IVH를 감소시키는 것이 보고되었다.^{63,64} Ment 등⁶⁵은 indomethacin 치료가 남아에 한해서 IVH의 발생빈도를 감소시키고 신경인지검사의 점수를 높였다고 보고하였다. 따라서, 현재로서는 채태주령이 낮은 고위험군 미숙아를 중심으로 임상양상에

근거하여 선택적으로 약물치료를 시행하는 것이 가장 합당하다. McNamara²⁶의 심장초음파소견을 통한 분류표와 NTpBNP와 cTnT 같은 생물표지자가 합병증을 예측할 수 있는 지표로 사용될 수 있는지 확인하고, 미숙아 PDA의 치료의 적응증을 확립하기 위한 연구가 지속해야 한다. 또한, 이러한 기준에 의해 시행되는 치료가 장기적인 예후에 미치는 영향을 평가하려는 노력이 계속해서 이루어져야 할 것이다.

결론

미숙아에서 PDA가 발견된 지 50여년이 지났지만, 미숙아 PDA의 치료방침은 아직까지 논란이 있다. 미숙아 PDA의 통상적인 조기 치료는 유용성이 입증된 바가 없으며, 지속되는 PDA에서 선택적인 치료는 합병증을 감소시키고 예후를 향상시킨다. PDA에 의해 예후를 향상시킬 수 있는 적절한 대상과 치료시기와 방법을 확립하는 것이 시급하므로, 이를 위한 임상적 노력이 계속되어야 한다.

References

- 1) Burnard ED. The cardiac murmur in relation to symptoms in the newborn. *Br Med J* 1959;1:134-8.
- 2) El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96:F133-7.
- 3) Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 4) Siassi B, Emmanouilides GC, Cleveland RJ, Hirose F. Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1969;74:11-9.
- 5) Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000;159:870-1.
- 6) Dollberg S, Luskay A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:184-8.

- 7) Vanpee M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 1993;82: 714-8.
- 8) Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 1980;66:42-9.
- 9) Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:386-93.
- 10) Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. *Early Hum Dev* 2007;83:541-7.
- 11) Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984;104: 915-20.
- 12) Thébaud B, Michelakis ED, Wu XC, Moudgil R, Kuzyk M, Dyck JR, et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation* 2004;110:1372-9.
- 13) Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R, et al. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation* 2007;115:1777-88.
- 14) Ehtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75-82.
- 15) Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;64:477-81.
- 16) Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012;36:123-9.
- 17) Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants >1000 grams. *Am J Perinatol* 2008;25: 661-6.
- 18) 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.
- 19) Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993;122:S59-62.
- 20) Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic in determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr* 1981;98:443-8.
- 21) 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.
- 22) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD000503
- 23) Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308:743-8.
- 24) Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: Prevention with chest shielding. *Pediatrics* 1986;78:10-4.
- 25) Andriessen P, Struis NC, Niemarkt H, Oetomo SB, Tanke RB, Van Overmeire B. Furosemide in preterm infants treated with indomethacin for patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2009;98:797-803.
- 26) Clyman RI, Jobe A, Heymann M, Ikegami M, Roman C, Payne B, et al. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982;100:101-7.
- 27) Reller MD, Buffkin DC, Colasurdo MA, Rice MJ, McDonald RW. Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. *Am J Dis Child* 1991;145:1017-20.
- 28) Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959-69.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F112-7.
- 32) Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2003;3:168-77.

- 33) Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: Correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F156-61.
- 34) Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: A guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F197-200.
- 35) Kishkurno S, Takahashi Y, Harada K, Ishida A, Tamura M, Takada G. Postnatal changes in left ventricular volume and contractility in healthy term infants. *Pediatr Cardiol* 1997;18: 91-5.
- 36) McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: The need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F424-7.
- 37) Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 2009;168:907-14.
- 38) Murase M, Morisawa T, Ishida A. Serial Assessment of Left-Ventricular Function Using Tissue Doppler Imaging in Premature Infants Within 7 Days of Life. *Pediatr Cardiol* 2013 [Epub ahead of print].
- 39) Jantzen DW, Aldoss O, Sanford B, Fletcher SE, Danford DA, Kutty S. Is combined atrial volumetrics by two-dimensional echocardiography a suitable measure for quantitative assessment of the hemodynamic significance of patent ductus arteriosus in neonates and infants? *Echocardiography* 2010; 27:696-701.
- 40) El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F407-12.
- 41) Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
- 42) Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89: 875-8.
- 43) Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:e255-61.
- 44) Lee JH, Shin JH, Park KH, Rhie YJ, Park MS, Choi BM. Can early B-type natriuretic peptide assays predict symptomatic patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants? *Neonatology* 2013;103:118-22.
- 45) Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsing P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2009;29:137-42.
- 46) Czernik C, Metze B, Müller C, Bühner C. Urinary NT-proBNP and ductal closure in preterm infants. *J Perinatol* 2013;33:212-7.
- 47) Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F244-7.
- 48) Berman W Jr, Dubynsky O, Whitman V, Friedman Z, Maisels MJ. Digoxin therapy in low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;93:652-5.
- 49) Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1983;308:743-8.
- 50) Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93: F162-6.
- 51) Tammela OK, Lanning FP, Koivisto ME. The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr* 1992;151:367-71.
- 52) 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.
- 53) Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7: CD000174.
- 54) Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD003745.
- 55) Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006;148:730-4.
- 56) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD003480.
- 57) 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.
- 58) Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Rozé JC.

- Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
- 59) Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6.
- 60) Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD003951.
- 61) Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93:647-51.
- 62) Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2010;157:381-7.
- 63) O'Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy EJ. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr* 2008;97:574-8.
- 64) Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F94-9.
- 65) Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:832-4.

= 국 문 초 록 =

동맥관 개존증은 미숙아의 주요한 합병증으로 특히 28주 미만의 미숙아에서 많이 발생한다. 미숙아의 동맥관 개존증은 비특이적인 증상으로 인해 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증을 조기에 발견하는 것은 쉽지 않다. 심장초음파는 동맥관 개존증을 조기에 발견할 수 있는 좋은 방법으로서, 심장초음파를 통해 조기표적치료가 필요한 환자의 기준을 확립하려는 연구가 계속되고 있다. 미숙아의 동맥관 개존증의 진단과 예후의 표지자로서 BNP와 cTnT 같은 생물표지자의 역할도 주목해야 한다. COX 억제제는 미숙아의 동맥관 개존증의 1차 치료 약제로서 동맥관 폐쇄에 좋은 효과를 나타낸다. Ibuprofen은 indomethacin에 비해 같은 효과를 보이지만, 적은 부작용으로 인해 새로운 대안으로 떠오르고 있다. 동맥관 결찰술은 약물치료에 실패하거나 금기가 되는 환아들에게 시행할 수 있다. 동맥관의 폐쇄를 위해 통상적으로 시행되어온 조기치료의 장기적인 이익은 확인되지 않았다. 따라서, 환아의 재태주령과 연령, 임상적 상태등을 고려하여 임상적으로 의미 있는 동맥관 개존증에 대해 치료를 시행해야 한다. 동맥관 개존증을 치료하여 임상적 이익을 얻을 수 있는 환아들을 예측할 수 있는 진단 기준을 확립하는 것이 시급히 요구된다.

중심 단어 : 동맥관 개존증, 미숙아, 치료, Ibuprofen