

동맥관개존증이 있는 미숙아에서 ibuprofen 치료 실패의 위험인자

인제대학교 부산백병원 소아청소년과

권남희·이지훈·전가원·신종범

Risk Factors of Failure of Ibuprofen Treatment in Preterm Infants with Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus

Nam Hee Kwon, M.D., Ji Hoon Lee, M.D., Ga Won Jeon, M.D., Ph.D., and
Jong Beom Sin, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose : In this study, the risk factors of failure of ibuprofen treatment in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) were investigated.

Methods : Among 403 preterm infants (<32 weeks gestation) born between January 2010 and December 2012, 125 infants treated with ibuprofen for hsPDA were retrospectively reviewed. The preterm infants were divided into the following groups according to their response to the 1st and 2nd cycles of ibuprofen treatment: responder groups I and II, closure of the ductus arteriosus after the 1st and 2nd cycles of ibuprofen treatment; and non-responder groups I and II, persistency of hsPDA after the 1st and 2nd cycles of ibuprofen treatment.

Results : One hundred twenty five infants were enrolled in the study: 74 in responder group I, 51 in non-responder group I, 14 in responder group II, and 22 in non-responder group II. In non-responder group I, the gestational age and birth weight were smaller, the postnatal steroid treatment was more frequent, and the duration of mechanical ventilation and the days spent in the hospital were prolonged. In non-responder group II, the gestational age and birth weight were smaller, the diameters of the ductus arteriosus were larger, and the inotropics use was more frequent.

Conclusion : Failure of ibuprofen treatment of hsPDA is associated with the diameter of the ductus arteriosus and with inotropics use. Obtaining data regarding these is expected to help in determining if early direct surgical ligation is needed.

Key Words : Patent ductus arteriosus, Preterm infants, Ibuprofen

동맥관은 폐동맥과 대동맥을 연결하는 혈관으로 태아 순환에서 중요한 역할을 한다. 만삭아의 동맥관은 출생 후 동맥관 평활근이 수축하여 동맥관 내강이 기능적으로 폐쇄되고, 혈관확장제인 prostaglandin E₂에 대한 반응성이

소실되면서 다시 재개방되지 않는다. 만삭아에서 동맥관 개존증은 정상 출생아 100,000명당 57명에 불과하지만¹ 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아에서는 55-70%에서 동맥관 개존증의 치료가 필요하였으며² 저절로 동맥관이 폐쇄되는 경우는 34%에 불과하였다.³

미숙아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증 (hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)은 폐 유순도가 감소한 상태에서 동맥관을 통한 좌우 단락의 증가로 인해 심부전, 폐울혈, 폐출혈, 호흡

접수 : 2014년 8월 7일, 수정 : 2014년 9월 11일

승인 : 2014년 10월 16일

주관책임자 : 전가원, 614-735, 부산광역시 부산진구 복지로 75

인제대학교 부산백병원 소아청소년과

전화 : 051)890-6497, 전송 : 051)895-7785

E-mail : iamgawon@hanmail.net

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

곤란 증후군을 악화시킬 수 있다. 이로 인한 인공호흡기 사용 기간이 늘어나면서 만성 폐질환인 기관지폐 형성 이상의 이환율을 증가시키며, 미숙아에서 중요 장기로의 혈류를 감소시켜 괴사성 장염, 신부전, 뇌실주위 백질 연화증, 뇌성마비와 같은 여러 질환의 이환율과 사망률을 높이므로 적절한 치료가 필요하다.⁴

미숙아에서 hsPDA가 있을 때 치료 시점이나 방법에 대해서는 논란이 있다. 진단 초기에 동맥관 결찰 수술을 할지, 약물을 투여할지, 저절로 닫히는지 경과를 지켜볼지에 대한 정립된 지침은 없지만,⁵ 일반적으로 한 주기 이상의 약물 치료 시도 후 약물 치료에 실패하거나 약물 치료의 금기사항에 해당될 때 동맥관 결찰 수술로 동맥관을 막는다.⁶

극소 저체중 출생아의 경우 hsPDA의 폐쇄 시점이 지연될수록 뇌실 내 출혈, 기관지폐 형성 이상 등의 유병률이 증가하고, 인공호흡기 치료기간, 총 입원기간, 총 정맥 영양기간, 완전 장관영양 도달까지 걸린 시간이 증가하여 출생 초기에 적극적인 약물 치료 및 수술적 치료로 hsPDA로 인한 합병증을 막는 것이 필요하다는 보고가 있다.⁷ 현재 동맥관 개존증의 약물적 치료에는 prostaglandin 합성 억제제를 사용하며 hsPDA가 진단되어 prostaglandin 합성 억제제를 투여한 재태 연령 32주 미만의 미숙아의 약 20-30%는 약물에 반응하지 않고 동맥관 개존증이 지속되어 추가 치료가 필요하였으며, 약물 치료와 관련된 합병증(신기능 감소, 장천공 및 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈 혹은 낭종성 백질 연화증)의 보고가 있어⁵ 동맥관 개존증에 대한 약물 치료의 치료 실패율과 약물 치료로 인한 합병증, 동맥관의 지연된 폐쇄로 인한 합병증 등을 고려하여 수술적 치료의 여부 및 시점을 결정하는 것이 중요하다.

본 연구에서는 hsPDA로 진단되어 ibuprofen 치료를 받은 재태 연령 32주 미만의 미숙아에서 ibuprofen 첫 번째 혹은 두 번째 주기 치료 후 약물에 반응하는 군과 hsPDA가 지속되는 군의 임상적 특징을 비교하여 hsPDA의 약물 치료 실패의 위험인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 1월부터 2012년 12월까지 인제대학교 부산백병

원 신생아 집중 치료실에 입원한 재태 연령 32주 미만의 미숙아 403명 중 심초음파를 통해 hsPDA가 진단되어 ibuprofen을 사용한 125명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 403명 중 205명은 저절로 동맥관이 닫히거나 hsPDA 증상이 없었고, 나머지 198명 중 indomethacin을 투약한 67명, 생후 7일 이전에 사망한 6명은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

hsPDA는 임상적 소견 및 심초음파 결과를 근거로 하였다. Yeh 등⁸의 논문을 참고로 신생아 전문의의 판단 하에 동맥관 개존증이 의심될 때 심초음파를 시행하여 동맥관을 통한 혈류를 확인하였을 때로 정의하였다.

심초음파 후에 hsPDA가 진단되면 수유량과 수액을 제한하였으며 ibuprofen 투여를 시작하였다. 경구용과 주사용 모두 첫째 날 10 mg/kg로 투여하고 24시간 간격으로 둘째 날과 셋째 날 5 mg/kg을 한 주기로 투여하였으며⁹ ibuprofen 한 주기 투여 후 심초음파로 동맥관 폐쇄 여부를 확인하였다. Ibuprofen 첫 번째 주기 투여 후 동맥관이 완전히 폐쇄되지 않고 hsPDA가 지속될 경우에는 활력징후가 비교적 안정적이면 ibuprofen 두 번째 주기를 첫 번째 주기와 같은 방법으로 투여하였고 폐출혈 등으로 인한 심각한 저혈압으로 활력징후가 불안정하여 3일 동안의 약물 투여기간 동안 동맥관이 폐쇄되기를 기다릴 수 없다고 판단될 때는 바로 수술적 치료로 동맥관을 막아주었다. Ibuprofen 두 번째 주기 투여 후 심초음파로 동맥관 폐쇄 여부를 확인하였다. Ibuprofen 두 번째 주기 투여 후에도 hsPDA가 지속되는 경우 동맥관 결찰 수술을 하였다.

치료 효과의 판정은 다음과 같이 분류하였다. Ibuprofen 첫 번째 주기 투여 후 동맥관이 완전히 폐쇄되거나 혈액학적으로 유의하지 않은 동맥관 혈류가 남아 있는 경우를 반응군 I (Responder group I)으로 분류하였으며, ibuprofen 첫 번째 주기 투여 후에도 hsPDA가 지속되는 경우를 비반응군 I (Non-responder group I)으로 분류하였다. Ibuprofen 두 번째 주기 투여 후 동맥관이 완전히 폐쇄되거나 혈액학적으로 유의하지 않은 동맥관 혈류가 남아 있는 경우를 반응군 II (Responder group II), ibuprofen 두 번째 주기 투여 후에도 hsPDA가 지속되는 경우를 비반응

군 II (Non-responder group II)으로 분류하였다

각 군에서 재태 연령, 출생 체중, 성 비, 아프가 점수 등의 인자들과 산전 스테로이드 치료, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨병, 조직학적 용모양막염 등의 모체와 관련된 인자를 비교하였다. 치료 경과 및 합병증 관련 인자로 호흡곤란 증후군, 뇌실 내 출혈, 패혈증, 괴사성 장염, 정맥영양 기간, 미숙아 망막증, 기관지폐 형성 이상, 인공호흡기 치료기간, 스테로이드 투여, 재원기간 등을 비교하였다.

부당량아(Small for gestational age, SGA)는 출생 체중이 Lubchenco¹⁰ 등의 성장곡선에서 재태 연령의 10 percentile보다 작을 때로 정의하였다. 호흡곤란 증후군은 동맥혈 산소분압 50 mmHg 이상을 유지하기 위하여 0.4 이상의 흡입 산소 농도 및 인공환기요법을 필요로 하고 흉부 방사선에서 양측 폐의 과립상 침윤, 폐 용적의 감소 및 공기기관지 음영을 보이는 경우로 정의하였으며¹¹ 뇌실 내 출혈은 뇌 초음파 소견에서 3도 이상의 뇌실 내 출혈¹², 괴사성 장염은 Modified Bell's criteria의 2단계 이상¹³, 기관지폐 형성 이상은 중등도 이상인 경우만¹⁴ 산정하였다.

3. 통계적 방법

통계분석은 SPSS 소프트웨어(version 21.0:SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 두 군 간의 차이는 정규 분포를 따르는 연속변수는 Student *t*-test, 정규분포를 따르지 않는 연속변수나 이산변수는 Mann-Whitney *U* test를 이용하여 분석을 하였고, 관찰값은 평균값±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 빈도 비교에는 Fisher's exact test를 사용하였다. 통계적으로 유의한 변수들을 보정하여 다변량 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계상 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 임상적 특징

총 125명의 연구대상 중 첫 번째 주기의 ibuprofen 치료 후 hsPDA가 소실된 반응군 I은 59% (74/125), hsPDA가 지속되어 추가 치료가 필요했던 비반응군 I은 41% (51/

125)였으며 비반응군 I의 51명 중 15명은 첫 번째 주기 치료 후 동맥관 결찰 수술을 하였다. 나머지 36명 중 14명은 두 번째 주기 ibuprofen 치료 후 동맥관이 폐쇄되었으며(반응군 II), 22명은 두 번째 주기 치료 후에도 hsPDA가 지속되어 동맥관 결찰 수술을 하였다(비반응군 II)(Fig. 1). 즉 전체 환자의 29.6% (37/125)에서, 첫번째 약물 치료에서 실패한 비반응군 I의 72% (37/51)에서 동맥관 결찰 수술이 필요하였다.

반응군 I과 비교하여 비반응군 I이 재태 연령이 어리고 출생 체중이 작았다(재태 연령 $28^{+0} \pm 2^{+1}$ 주 vs $26^{+1} \pm 1^{+6}$ 주, $P < 0.001$, 출생 체중 $1,095 \pm 358$ g vs 853 ± 219 g, $P < 0.001$). 5분 아프가 점수는 비반응군 I에서 낮았고 진단 당시 동맥관 직경은 비반응군 I에서 더 컸으나 재태 연령과 출생 체중으로 보정한 후에는 통계적 차이가 없었다. Ibuprofen 치료를 시작한 시기는 두 군간에 차이가 없었으며(3.7 ± 2.8 일 vs 4.0 ± 2.0 일, $P = 0.632$), 산전 스테로이드 사용, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨병, 조직학적 용모양막염 등 모체와 관련된 인자도 차이가 없었다(Table 1).

반응군 II와 비교하여 비반응군 II는 재태 연령이 어리고 출생 체중이 작았다(재태 연령 $27^{+4} \pm 1^{+5}$ 주 vs $25^{+3} \pm 1^{+4}$ 주, $P = 0.001$, 출생 체중 $1,031 \pm 221$ g vs 768 ± 189 g, $P < 0.001$). 비반응군 II에서 진단 당시 동맥관의 직경이 더 컸으며 재태 연령과 출생 체중 보정 후에도 통계적으로 유의하였다(동맥관 직경 2.51 ± 0.64 mm vs 2.96 ± 0.43 mm,

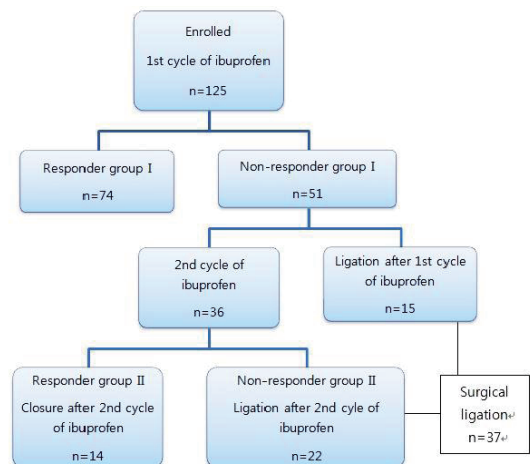


Fig. 1. Derivation of study groups.

$P<0.001$)(Table 2).

2. 치료 경과 및 합병증

비반응군 I에서 인공호흡기 치료 기간이 길고(16.5 ± 18.1 일 vs 36.8 ± 20.3 일, $P<0.001$) 재원기간이 길었으며(65 ± 24 일 vs 91 ± 23 일, $P<0.001$) 스테로이드 치료율이

더 높았다[13명(17.6%) vs 31명(60.8%), $P<0.001$]. 세 항목은 재태 연령 및 출생 체중으로 보정 후에도 통계적으로 유의하였다. 정맥영양 기간, 미숙아 망막병증, 저혈압으로 인한 승압제 사용, 기관지폐 형성 이상은 비반응군에서 더 높았으나 재태 연령과 출생 체중으로 보정한 후에는 통계적 차이가 없었다. 호흡곤란 증후군, 뇌실 내 출혈, 패혈증, 괴

Table 1. Demographics and Obstetric Factors of Responder Group I and Non-responder Group I

	Responder group I (n=74)	Non-responder group I (n=51)	P value	P value*
Gestational age (wk ^{+day})	28 ⁺⁰ ±2 ⁺¹	26 ⁺¹ ±1 ⁺⁶	<0.001	
Birth weight (g)	1,095±358	853±219	<0.001	
Male, n (%)	29(39.2)	20(39.2)	1	0.588
Apgar score at 1 min	4.2±0.1	3.9±0.1	0.106	0.503
Apgar score at 5 min	6.8±0.1	6.4±0.1	0.016	0.471
Cesarean section, n (%)	49 (66.2)	39 (76.5)	0.238	0.014
Multiple birth, n (%)	18 (24.3)	15 (29.4)	0.542	0.982
Antenatal steroid, n (%)	56 (75.7)	36 (70.6)	0.542	0.899
Maternal PIH, n (%)	12 (16.2)	8 (15.7)	1	0.944
Maternal DM, n (%)	2 (2.7)	0 (0)	0.513	0.453
Histologic chorioamnionitis, n (%)	16 (21.6)	9 (17.6)	0.654	0.692
Small for gestational age, n (%)	8 (10.8)	4 (7.8)	0.76	0.293
Initial ductal size (mm)	2.59±0.77	2.81±0.57	0.027	0.159
Age at ibuprofen administration (days)	3.7±2.8	4.0±2.0	0.115	0.632

*P value, adjusted for gestational age and birth weight

Abbreviations : PIH, pregnancy-induced hypertension; DM, Diabetes mellitus.

Table 2. Demographics and Obstetric Factors of Responder group II and Non-responder Group II

	Responder group II (n=14)	Non-responder group II (n=22)	P value	P value*
Gestational age (wk ^{+day})	27 ⁺⁴ ±1 ⁺⁵	25 ⁺³ ±1 ⁺⁴	0.001	
Birth weight (g)	1,031±221	768±189	<0.001	
Male, n (%)	5 (35.7)	7(31.8)	1.0	0.922
Apgar score at 1 min	3.9±1.3	4.0±1.0	0.367	0.129
Apgar score at 5 min	6.5±1.1	6.3±1.0	0.181	0.010
Cesarean section, n (%)	11 (78.6)	16 (72.7)	1.0	0.911
Multiple birth, n (%)	4 (28.5)	8 (36.4)	1.0	0.471
Antenatal steroid, n (%)	11 (78.6)	13 (59.1)	0.292	0.625
Maternal PIH, n (%)	2 (14.3)	3 (13.6)	1.0	0.893
Maternal DM, n (%)	0 (0)	0 (0)		
Histologic chorioamnionitis, n (%)	1 (7.1)	3 (22.7)	0.370	0.122
Small for gestational age, n (%)	1 (7.1)	2 (9.1)	1.0	0.708
Initial ductal size (mm)	2.51±0.64	2.96±0.43	<0.001	0.026
Age at ibuprofen administration (days)	4.5±2.2	3.8±1.8	0.179	0.333

*P value, adjusted for gestational age and birth weight

Abbreviations : PIH, pregnancy-induced hypertension; DM, Diabetes mellitus.

사성 장염은 두 군간의 차이가 없었다(Table 3).

반응군 II와 비교하여 비반응군 II에서 저혈압으로 인한 승압제 사용, 인공호흡기 치료 기간이 길었고(승압제 사용 7.1% vs 72.7%, $P<0.001$, 인공호흡기 치료 기간 36.5 ± 21.8 일 vs 46.9 ± 18.2 일, $P<0.001$), 재태 연령과 출생 체중으로 보정한 후에도 통계적으로 유의하였다(Table 4).

3. 다변량 로지스틱 회귀분석

다변량 로지스틱 회귀분석 결과 비반응군 I의 독립적인 위험인자로는 스테로이드 투여와 재원기간이었다[스테로이드 투여: 95% confidence interval (CI): 1.238–8.221, $P=0.016$, 재원기간: 95% CI: 1.014–1.057, $P=0.001$] (Table 5). 비반응군 II의 독립적인 위험인자로는 동맥관 개존증 진단 당시 동맥관의 직경과 저혈압으로 인한 승압제 사용이었다[동맥관의 직경: 95% CI: 1.037–70.556,

Table 3. Factors Associated with Patent Ductus Arteriosus of Responder Group I and Non-responder Group I

	Responder group I (n=74)	Non-responder group I (n=51)	P value	P value*
RDS, n (%)	74 (100)	51 (100)	1	1
IVH (\geq grade III), n (%)	10 (13.5)	11 (21.6)	0.33	0.756
Sepsis, n (%)	13 (17.6)	13 (25.5)	0.37	0.851
NEC (\geq grade II), n (%)	3 (4.1)	1 (2)	0.645	0.161
Duration of parenteral nutrition (days)	17.7 ± 1.5	26.2 ± 1.5	<0.001	0.266
ROP, n (%)	4 (5.4)	10 (19.6)	0.02	0.126
Inotropics use, n (%)	18 (24.3)	23 (45.1)	0.02	0.498
BPD (\geq moderate), n (%)	5 (6.8)	11 (21.6)	0.027	0.123
Duration of mechanical ventilation (days)	16.5 ± 18.1	36.8 ± 20.3	<0.001	0.002
Postnatal steroid treatment, n (%)	13 (17.6)	31 (60.8)	<0.001	<0.001
Hospital stay (days)	65 ± 24	91 ± 23	<0.001	<0.001
Death, n (%)	5 (6.8)	1 (2.0)	0.339	0.022

*P value, adjusted for gestational age and birth weight

Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, Necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; BPD bronchopulmonary dysplasia.

Table 4. Factors Associated with Patent Ductus Arteriosus of Responder Group II and Non-responder Group II

	Responder group II (n=14)	Non-responder group II (n=22)	P value	P value*
RDS, n (%)	14 (100)	22 (100)		
IVH (\geq grade III), n (%)	2 (14.3)	4 (18.2)	1.0	0.282
Sepsis, n (%)	2 (14.3)	4 (18.2)	1.0	0.353
NEC (\geq stage II), n (%)	0 (0)	0 (0)		
Duration of parenteral nutrition (days)	23.0 ± 13.0	25.5 ± 8.7	0.048	0.616
ROP, n (%)	1 (7.1)	5 (22.7)	0.370	0.353
Inotropics use, n (%)	1 (7.1)	16 (72.7)	<0.001	0.033
BPD (\geq moderate), n (%)	1 (7.1)	7 (31.8)	0.115	0.315
Duration of mechanical ventilation (days)	36.5 ± 21.8	46.9 ± 18.2	<0.001	0.046
Postnatal steroid treatment, n (%)	6 (42.9)	14 (63.6)	0.307	0.955
Hospital stay (days)	91 ± 26	98 ± 25	0.007	0.561
Death, n (%)	0 (0)	1 (4.5)	1.0	0.714

*P value, adjusted for gestational age and birth weight

Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, Necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

$P=0.045$, 승압제 사용: 95% CI: 3.834-463.506, $P=0.002$](Table 6).

고 찰

본 연구에서는 hsPDA로 ibuprofen 치료를 받은 재태 연령 32주 미만의 미숙아에서 ibuprofen 첫 번째 혹은 두 번째 주기 치료 후 약물제에 반응하는 군과 hsPDA가 지속되는 군의 임상적 특징 및 경과를 비교하여 hsPDA의 약물 치료 실패의 위험인자에 대해 알아보았다. 비반응군 I은 출생체중이 작고 재태 연령이 어렸으며 72% (37/51)에서 동맥관 결찰 수술이 필요하였고, 비반응군 II도 반응군 II에 비해 출생 체중이 작고 재태 연령이 어렸으며 ibuprofen 두 번째 주기 치료 후에도 hsPDA가 지속되어 모두 동맥관 결찰 수술을 받았다. 재태 연령 32주 미만의 동맥관 개존증이 있는 미숙아에서 ibuprofen 치료에 반응한 환자와 약물 치료에 실패하여 수술적 치료를 받은 환자를 비교한 Vida 등의 연구에서 재태 연령이 어릴수록, 출생 체중이 작을수록 수술적 치료 요구도가 높았다.⁶ 수술적 치료를 받은 환자군에서 재태 연령이 더 어리고(평균 재태 연령 25주 vs 27주($P<0.001$), 출생 체중이 작았다(출생 체중 730 g vs 840 g, $P=0.005$).⁶

Van Overmeire 등⁵의 연구에 의하면 재태 연령 24주에서 32주 사이의 미숙아에서 증상이 있는 동맥관 개존증으

로 ibuprofen 첫 번째 주기 치료 후 70%에서, Su 등¹⁵의 연구에 의하면 84%에서 동맥관이 폐쇄되었다. 본 연구에서는 ibuprofen 첫 번째 주기 치료 후, 앞의 두 연구에 비해 낮은 59%에서 동맥관이 폐쇄되었으며 이는 앞의 두 연구와 비교할 때 재태 연령이 $27^{+2}\pm 2^{+1}$ 주로 어리고(Van Overmeire 등의 연구 $29^{+0}\pm 2^{+1}$ 주, Su 등의 연구 $28^{+5}\pm 2^{+1}$ 주), 출생 체중이 996 ± 331 g으로 더 작기 때문에(Van Overmeire 등의 연구 $1,230\pm 390$ g, Su 등의 연구 $1,133\pm 200$ g) 두 연구에 비해 동맥관 폐쇄율이 낮은 것으로 생각된다.

재태 연령이 낮을수록 동맥관 재개방이 흔한 것으로 보고되었으며¹⁶ 이는 동맥관이 폐쇄되는 과정과 관련이 있다. 미숙한 동맥관은 혈관 이완제인 nitric oxide와 prostaglandin E1에 대한 민감도는 높은 반면 동맥관 수축과 관련 있는 산소에 대한 반응은 감소되어 있어 기능적 폐쇄에 필요한 혈관 수축력이 떨어진다. 한편 미숙한 동맥관은 동맥관의 혈관 벽 두께 증가 정도가 적어 동맥관 혈관벽 세포의 저산소증, 세포괴사가 잘 일어나지 않아 영구적인 해부학적 동맥관 폐쇄가 일어나지 않아 재개방 가능성이 있다.^{7, 17, 18} 본 연구에서도 약물 치료에 반응을 보였다가 동맥관이 다시 열린 경우가 있었다. 환아는 초극소 저체중 출생아로 재태 연령 25^{+1} 주, 출생 체중 625 g으로 생후 4일 hsPDA로 첫 번째 주기의 ibuprofen 치료 후 심초음파로 동맥관 폐쇄를 확인하였으나 생후 17일 폐출혈, 저혈압이 발생하

Table 5. Risk Factors for Non-responder Group I

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Gestational age (wk ^{+day})	0.972	0.923-1.023	0.028
Birth weight (g)	1.001	0.998-1.003	0.683
Duration of mechanical ventilation (days)	1.001	0.964-1.041	0.940
Postnatal steroid treatment, n (%)	3.190	1.238-8.221	0.016
Hospital stay (days)	1.036	1.014-1.057	0.001

Table 6. Risk Factors for Non-responder Group II

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Gestational age (wk ^{+day})	0.966	0.811-1.152	0.700
Birth weight (g)	1.002	0.993-1.011	0.699
Duration of mechanical ventilation (days)	1.063	0.977-1.156	0.159
Initial ductal size (mm)	8.244	1.037-70.556	0.045
Inotropics use, n (%)	42.153	3.834-463.506	0.002

였으며 심초음파로 동맥관 단락 확인 후 동맥관 결찰 수술로 동맥관을 막았다. 생후 4일 hsPDA 진단 당시 동맥관의 직경은 2.4 mm이고, 생후 17일 다시 열린 동맥관의 크기는 2 mm였으며 지연된 동맥관 폐쇄로 인한 합병증으로 장기간의 인공호흡기 치료(43일)를 받았고 기관지폐 형성 이상이 있었다.

반응군 I에 비해 비반응군 I에서 인공호흡기 치료 기간이 길었고 기관지폐 형성 이상으로 인한 스테로이드 투여가 더 많았다. 재태 연령과 출생 체중을 보정해도 비반응군 I에서 인공호흡기 치료 기간이 길고 기관지폐 형성 이상으로 인한 스테로이드 투여가 많았으며 재원기간이 길었다. 이는 hsPDA 진단 후 초기에 동맥관이 폐쇄되지 않아 동맥관 좌우 단락을 통한 혈류량 증가로 인해 폐출혈, 심비대 등으로 인한 인공호흡기 치료 기간이 길어진 것으로 생각한다. 한편 만성폐질환으로 인공호흡기치료에서 이탈하기 위해 스테로이드 치료가 필요한 경우가 많았던 것으로 추측할 수 있으며 상기 치료 등으로 재원기간이 길어졌을 가능성과 동맥관 결찰 수술과 관련된 수술 합병증이나 수술 후 금식이나 총정맥 영양기간이 길어지면서 재원기간에 영향을 주었을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

반응군 II에 비해 비반응군 II에서 기관지폐 형성 이상이 더 많았으나 통계적으로 유의하지 않았고(7.1% vs 31.8%, $P=0.115$), 인공호흡기 치료 기간은 유의하게 길었다. Adrouche-Amrani 등의 연구에 의하면 동맥관이 생후 초기에 성공적으로 닫힌 미숙아에 비해 약물의 두 번째 주기 투여 후에도 동맥관이 지속되는 경우에 기관지폐 형성 이상의 유병률이 거의 2배 정도 높았다.¹⁹ 이는 동맥관 개존증이 지속되는 경우 이로 인한 폐부종, 폐출혈의 위험이 높아지며 이것이 기관지폐 형성 이상의 위험인자 중 하나로 작용함을 의미한다. 또한 동맥관 결찰 수술을 한 경우에 기관지폐 형성 이상의 발생이 오히려 높다는 보고들이 있다. 동맥관 결찰 수술을 하면 심장의 좌우단락이 없어지므로 원칙적으로는 동맥관 개존증에 오래 노출된 경우에 비해서 폐부종과 이로 인한 기관지폐 형성 이상이 감소할 것을 기대하지만 Clyman 등에 의하면 동맥관 결찰 수술을 한 군에서 중증의 기관지폐 형성 이상이 유의하게 높았다.²⁰

반응군 I에 비해 비반응군 I에서, 반응군 II에 비해 비반

응군 II에서 정맥영양 기간이 길었으나 이것은 재태 연령과 출생 체중을 보정하였을 때는 차이가 없었다. 정맥영양을 오래할수록 동맥관 개존증의 폐쇄가 지연된다는 연구는 없다. 하지만 장관영양이 잘 되지 않아서 정맥영양을 오래할수록 과도한 수액공급에 더 많이 노출될 수 있으며 과도한 수액공급이 동맥관의 폐쇄를 지연시킬 가능성을 추측해 볼 수 있다. 반대로 동맥관의 폐쇄 지연으로 인해서 동맥관 자체로 인한 괴사성 장염의 위험성 또는 약물 혹은 수술과 관련된 괴사성 장염의 위험성으로 금식 기간이 길어지고 정맥영양 기간이 길어졌다고 추측해 볼 수 있다. 또한 정맥영양을 오래할수록 중심정맥 카테터의 거치기간이 길어지고 감염의 위험이 높아진다.²¹ 본 연구에서도 반응군 I에 비해 비반응군 I에서, 반응군 II에 비해 비반응군 II에서 패혈증이 많았으나(반응군 I 17.6% vs 비반응군 I 25.5%, $P=0.851$, 반응군 II 14.3% vs 비반응군 II 18.2%, $P=0.353$), 이는 통계적으로 유의하지는 않았다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Tschuppert 등의 연구에 따르면 재태 연령 35주 이하의 미숙아에서 hsPDA로 indomethacin 및 수술적 치료를 하였던 환자의 경우 큰 동맥관 직경은 indomethacin 치료 실패의 중요한 예측인자가 되며 동맥관 직경의 자승을 출생 체중으로 나눈 값(Diameter of the ductus arteriosus (DAD)²/birth weight index)이 9 mm²/kg 초과일 때 약물 치료 실패 가능성이 높아 초기에 동맥관 결찰 수술을 함으로써 지연된 동맥관 폐쇄로 인한 합병증을 줄이는 이점이 있다고 보고하였다.²² Bralio 등의 연구에서는 재태 연령 30주 이하의 미숙아에서 hsPDA가 있을 때 ibuprofen 치료 실패의 예측인자를 DAD²/birth weight index가 5 mm²/kg보다 클 때, 좌심방과 대동맥의 비(left atrial-to-aortic root diameter ratio, LA:Ao ratio)가 1.5보다 클 때, 좌우 단락의 혈류량이 많을 때로 보고하였다.²³ 본 연구에서 비반응군 II, 즉 hsPDA의 약물 치료 실패로 동맥관 결찰 수술이 필요한 경우의 독립적인 위험 인자는 진단 당시 동맥관의 직경과 저혈압으로 인한 승압제 사용이었다. 앞의 두 연구와 유사한 결과로 이는 동맥관 단락을 통한 혈류가 많을수록 동맥관 폐쇄가 지연되며, 좌-우 단락을 통한 혈류량이 증가하면서 전신 혈압 감소, 폐출혈, 저혈압이

악화되는 악순환으로 승압제를 많이 사용하게 된 것으로 추측할 수 있다. 재태 연령 32주 미만의 동맥관 개존증이 있는 미숙아에서 ibuprofen 치료에 반응한 환자와 약물 치료에 실패하여 수술적 치료를 받은 환자를 비교한 Vida 등의 연구에서도 수술적 치료를 받은 환자군에서 저혈압으로 인한 승압제 사용이 더 많았다[73% (38/52) vs 38% (56/149), $P < 0.001$].⁶

본 연구에서 hsPDA의 약물 치료 실패를 예측할 수 있는 정확한 동맥관 직경의 기준치를 제시하지 못하였으나 큰 동맥관 직경이 hsPDA의 약물 치료 실패를 예측할 수 있는 위험 인자임을 알 수 있었다. 이는 hsPDA의 수술적 치료 여부 및 시점을 결정하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 향후 이에 관해 포괄적이고 전향적인 연구를 통해 hsPDA의 약물 치료 실패 가능성이 높은 환자를 선별하여 조기에 수술적 치료를 한다면 hsPDA의 지연된 폐쇄로 인한 유병률을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

References

- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
- Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006; 26 Suppl 1:14-8.
- 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 1,000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
- Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:728-30.
- 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.
- Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanese O, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg* 2009;87:1509-15;discussion 1515-6.
- Lee HJ, Sim GH, Jung KE, Lee JA, Choi CW, Kim EK, et al. Delayed closure effect in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2008;51:1065-70.
- Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981;9:655-7.
- Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:121-32.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics* 1963;32: 793-800.
- Bevilacqua G, Chernev T, Parmigiani S, Iarokova N, Gaioni L, Volante E, et al. Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome: experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68 Suppl 1:47-54.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988; 9:219-26.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2003;45:665-70.
- Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
- Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999; 45:19-29.
- Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71.
- Adrouche-Amrani L, Green RS, Gluck KM, Lin J. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infants. *BMC Pediatr* 2012;12:10.
- Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized con-

- trolled trial. J Pediatr 2009;154:873-6.
- 21) Jeon GW, Park SE, Choi CW, Hwang JH, Chang YS, Park WS. The Effects of Early Enteral Feeding in Extremely Low Birth-Weight Infants. Korean J Pediatr 2005;48:711-5.
- 22) Tschuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, Baenziger O, Rousson V, Balmer C, et al. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: size matters. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:78-82.
- 23) Braulio R, Gelape CL, Araujo FD, Brandao KN, Abreu LD, Costa PH, et al. Indicators of surgical treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates in the first week of life. Rev Bras Cir Cardiovasc 2013;28:504-8.

= 국 문 초 록 =

목적 : 재태 연령 32주 미만의 미숙아에서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증이 진단되어 prostaglandin 합성 억제제를 투여한 후에도 약 20-30%는 약물에 반응하지 않고 동맥관 개존증이 지속되어 추가 치료가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 미숙아에서 동맥관 개존증의 치료를 위해 투여한 ibuprofen의 치료 실패와 관련된 인자에 대해 알아보고자 한다.

방법 : 2010년 1월부터 2012년 12월까지 인제대학교 부산백병원 신생아 집중 치료실에 입원한 재태 연령 32주 미만의 미숙아들 중 심초음파를 통해 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증이 진단 되어 ibuprofen을 사용한 125명을 대상으로 ibuprofen 치료 후 동맥관이 폐쇄된 반응군과 ibuprofen 투여 후에도 혈액학적으로 유의한 동맥관이 지속되는 비반응군의 임상특성과 비반응군의 위험인자를 알아보았다.

결과 : 총 125명 중 반응군 I은 59%, 비반응군 I은 41% 이고, 두 번째 주기 ibuprofen을 투약한 36명 중 반응군 II는 39%, 비반응군 II는 61% 였다. 비반응군 I/II는 반응군 I/II에 비해 출생 체중이 작고 재태 연령이 어렸으며 72% (37/51)에서 동맥관 결찰 수술이 필요하였다. 비반응군 I에서 인공호흡기 치료 기간이 길었고 호흡기 질환으로 인한 스테로이드 투여가 더 많았으며 채원기간이 길었다. 비반응군 II에서 진단 당시 동맥관 직경이 크고, 저혈압으로 인한 승압제 사용이 많았다.

결론 : 재태 연령이 어리고 출생 체중이 작을수록 ibuprofen에 대한 동맥관의 반응이 낮았다. 큰 동맥관 직경과 저혈압으로 인한 승압제 사용은 동맥관 개존증에서 ibuprofen을 이용한 약물 치료 실패의 위험인자로 고려할 수 있다. 이는 향후 추가 연구를 통해 수술적 치료 여부 및 시기를 결정하는데 도움될 것으로 생각된다.

중심 단어 : 동맥관 개존증, 미숙아, ibuprofen