



Clinical Features of Late-Onset Circulatory Collapse in Preterm Infants

Jin Hee Jang¹, Jeongmin Shin¹, Young Hwa Jung¹, Chang Won Choi^{1,2}, and Beyong Il Kim^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

²Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to investigate the incidence and clinical features of late-onset circulatory collapse (LCC) in preterm infants.

Methods: Medical records of 327 preterm infants (born before 32 gestational weeks) admitted to the neonatal intensive care unit of Seoul National University Bundang Hospital between January 2014 and December 2017 were reviewed. LCC was defined as sudden onset of refractory hypotension occurring after 7 days of life without obvious causes, which responded to glucocorticoid administration. Clinical characteristics and outcomes in infants with LCC were compared with those in infants with hypotension associated with identifiable causes, which developed after 7 days of life.

Results: Among 327 preterm infants who enrolled in this study, 65 infants developed hypotension with oliguria after 7 days of life. Among these 65 infants, 35 (53.8%) met the criteria for LCC and 30 (46.2%) were diagnosed with hypotension associated with other identifiable causes. No statistically significant differences were observed in the baseline pre- and perinatal characteristics between infants with LCC and those with hypotension associated with other causes. Infants with hypotension associated with other causes showed a higher mortality rate than those with LCC (33.3% vs. 5.7%, $P=0.004$). The mean gestational age and birth weight of infants with LCC were 27^{+5}_{-2} weeks and 963 ± 245 g, respectively. LCC occurred at a mean postnatal age of 18 days. The median body weight at the time of diagnosis of LCC was 1,200 g. No association was observed between LCC and gestational age.

Conclusion: Among preterm infants born before 32 gestational weeks who developed hypotension after 7 days of life, nearly 50% were diagnosed with LCC without apparent identifiable causes. Infants with LCC showed a lower mortality rate than those with hypotension associated with other causes.

Key Words: Late-onset circulatory collapse; Hypotension; Hydrocortisone; Infant, premature

Received: 30 April 2019

Revised: 16 May 2019

Accepted: 27 May 2019

Correspondence to: Chang Won Choi
Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7286

Fax: +82-31-787-4054

E-mail: choicw1029@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1911-0253>

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

신생아기의 혈압은 임신나이(gestational age), 월경 후 나이(postmenstrual age), 출생 후 나이(postnatal age) 그리고 체중에 따라 정상 범위가 다르며 이는 심장근육의 구조 및 기능, 혈관의 탄성도, 혈액 총량 및 혈액의 점도 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있다¹⁾. 태아기 심실 연합순환에서 출생 후 연속순환으로의 전환은 출생 직후 호흡에 의한 폐의 팽창을 시작으로, 수일 내지 수주에 걸쳐 동맥관 및 정맥관의 해부학적 폐쇄, 폐혈관저항의 감소 등의 변화를 거쳐 진행되는 데 이러한 일련의 과정을 과도순환(transitional circulation)이라고 한다²⁾. 이러한 적응과정은 특히 조산아에서 생후 7일 이내 급격히 진행되는 데 이 과도순환 시기에는 저혈압(hypotension)이 발생할 수 있고 특히 극소 저체중출생아(very low birth weight infant)에서 호발하는 것으로 알려져 있다^{1,3)}. Al-Aweel 등⁴⁾은 극소 저체중출생아에서 생후 첫 24시간 이내에 많게는 45%까지 저혈압을 경험하고 이러한 출생 초기 저혈압은 중증 뇌실내출혈과 관련이 있다고 보고하였다.

과도순환을 거치는 중에 극소 저체중출생아 중 일부는 코티솔(cortisol)에만 반응하는 저혈압을 경험^{5,6)}하는데 이러한 불응성 저혈압(refractory hypotension)의 원인으로 출생 초기 미성숙한 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)에 대한 연구가 진행되었고, 그 결과 초기 불응성 저혈압이 코티솔 합성과 관련된 부신의 기능저하와 연관이 있다는 것이 보고되었다⁷⁻⁹⁾. 또한 생후 7일 이내에는 혈청 코티솔 수치가 상대적으로 낮은 경우가 많으나¹⁰⁾ 대부분 생후 2주 정도에는 부신 기능이 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있어 출생 초기의 부신 기능저하와 관련된 불응성 저혈압은 출생 초기의 과도순환 과정 이후에는 흔히 관찰되지 않는 것으로 생각되어 왔다⁵⁾.

그러나 2000년대 초반부터 일본에서 출생 초기의 과도순환 과정을 잘 넘기고 안정적인 경과를 보이던 조산아에게서 생후 7일 이후 갑작스럽게 순환부전이 발생한 사례들이 보고¹¹⁾되기 시작하였고 이러한 순환부전은 코티솔 투여로 해소될 수 있다는 사실을 여러 연구자들이 보고하였다^{12,13)}. 이후 다수의 임상증례를 바탕으로 이러한 후기 불응성 저혈압은 후기순환부전(late-onset circulatory collapse, LCC)으로 명명되었고, Koyama 등¹⁴⁾의 제안에 따라 잠정적인 진단 기준이 확립되었다. 즉, LCC란 과도순환 과정 이후, 즉 대개 출생 7일 이후에 안정화된 상태에서 갑작스럽게 발생하는, 펍노를 동반하는 불응성 저혈압으로서 패혈증, 대량출혈 등 순환부전을 초래할만한 원인을 배제할 수 있으며, 용적확장제 및 수축촉진제에는 반응하지 않고 코티솔에 반응하는 순환부전상태를 말한다¹⁵⁾. 이러한 잠정적 진단기준을 바탕으로 LCC의 임상양상에 대한 연구 결과가 잇달아 보고되었다^{11,12,15-20)}. 더불어 LCC가 뇌실주위백질연화증(periventricular leukomalacia) 및 불량한 신경발달학적 결과와 연관

이 있다는 연구 결과도 보고되었다¹⁷⁾. 그러나 LCC는 아직 명확한 발병기전 및 객관적 진단기준이 확립되어있지 않고 대부분 일부 동아시아 지역, 특히 일본에 국한되어 사례가 보고되고 있다는 문제가 있다^{12,17-20)}.

최근 국내의 조산아 치료 수준이 급격히 향상되면서 예전에 비해 매우 이른 임신나이의 조산아들을 치료하는 경우가 증가하면서 일본에서 보고되고 있는 것과 유사한, 출생 7일 이후에 갑작스럽게 발생하고 용적확장제나 수축촉진제에는 반응하지 않으면서 코티솔에는 반응하는 저혈압 사례를 적지 않게 경험하고 있음에도 불구하고 여전히 LCC에 대한 국내 보고는 매우 부족한 상황이다. 이에 본 연구에서는 임신나이 32주 미만의 조산아를 대상으로 LCC의 발병률 및 임상양상을 살펴보고 코티솔에 대한 치료반응과 부신기능저하와 관련성 및 그 임상적 중요성에 대해서 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2014년 1월부터 2017년 12월까지 분당서울대학교병원 신생아중환자실에 입원한 원내 출생아로 임신나이 32주 미만의 조산아를 대상으로 하였다. 생후 7일 이내 사망하였거나 주요 선천성 기형이나 염색체 이상이 있었던 환자, 그리고 입원 중 타 병원으로 전원된 환자들은 분석에서 제외하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 임상연구윤리위원회로부터 승인을 득하였고 의무기록을 통한 후향적 연구로 동의서는 면제되었다(IRB 승인번호: B-1902/522-106).

2. 방법

총 327명의 임신나이 32주 미만의 조산아들 중, 제외기준에 해당하는 24명을 제외한 총 303명의 조산아들이 연구 대상이었다. 이 중 생후 7일 이후에 펍노를 동반한 저혈압이 발생한 65명의 조산아들의 자세한 병력을 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

조산아의 주산기 임상적 특성으로 임신나이, 출생체중, 성별, 부당경량아 유무, 다태아 유무, 분만 방법, 산전 부신피질호르몬 투여 여부, 조기양막파수, 전자간증 및 용모양막염의 유무를 조사하였다.

신생아 합병증(morbidity)으로는 신생아호흡곤란증후군, 폐동맥고혈압 및 폐출혈 유무, 출생 후 스테로이드 투여 여부, 약물 또는 수술적 치료가 필요했던 동맥관개존증, 패혈증, 중증도 2단계 이상의 뇌실내출혈, 낭종성 뇌실주위백질연화증(cystic periventricular leukomalacia) 유무, 갑상선 기능저하증 유무, 중증(severe) 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)과 사망 여부를 조사하였다. 기관지폐이형성증은 2000년 미국 국립보건원에서 제시한 기준(National Institutes of Health consensus definition)을 사용하였으며, 출생 후 최소 28일 이상 산소 치료를 시행하였고, 교정연령 36주 이

후에도 흡입산소농도 0.3 이상의 산소나 양압환기가 필요한 경우를 중증 기관지폐이형성증으로 정의하였다²¹⁾. 뇌실내출혈의 중증도는 Papile의 기준에 따라 구분하였다²²⁾.

혈압은 사지에 cuff를 감고 oscillometer를 이용하는 비침습적인 방법(non-invasive blood pressure monitoring)으로 측정하였고(Philips Intellivue MP30, MX450, Philips Electronics North America Corp., Blue Bell, PA, USA), 평균 혈압이 30 mm Hg 또는 이완기 혈압이 20 mm Hg 미만인 경우를 저혈압으로 정의하였다^{19,23)}. 펌프는 시간당 소변량이 몸무게 1 kg당 1 mL 미만으로 6시간 이상 지속된 경우로 정의하였다²⁴⁾.

본 센터에서는 부신기능부전과 연관된 저혈압의 임상상에 관한 이전 연구¹⁹⁾를 바탕으로 2014년 1월부터 생후 7일 이후 발생하는 불응성 저혈압의 처치에 대하여 표준화된 프로토콜을 적용하였다. 즉 펌프를 동반한 저혈압이 발생하는 경우 먼저 용적증량제로서 생리식염수 10 mL/kg를 투여하고, 생리식염수 투여에도 불구하고 혈압이 상승하지 않으면 수축촉진제로서 도파민을 5 µg/kg/min의 속도로 투여하기 시작하고 혈압이 상승하지 않으면 한 번에 2.5–5 µg/kg/min 씩 15분 간격으로 증량하여 최대 15 µg/kg/min까지 용량을 증가시켰다. 동시에 도파민이 7.5 µg/kg/min 이상 필요한 경우에는 도부타민도 5 µg/kg/min의 속도로 추가하고 같은 방법으로 최대 15 µg/kg/min까지 증가시켰다. 도파민과 도부타민 모두 12.5 µg/kg/min까지 증량하였음에도 불구하고 혈압이 상승하지 않는 경우에는 혈청 코티졸 농도를 포함하여 혈액배양검사와 기본혈액검사(complete blood count, C-reactive protein 등)를 시행한 후 하이드로코티손의 투여 여부를 결정하였다.

LCC는 Kawai¹⁵⁾가 제안한 정의에 따라 (1) 출생 후 7일 이상 경과한 시점에서 (2) 비교적 안정적인 순환 상태를 유지하는 중에 (3) 용적증량제와 15 µg/kg/min 이상의 수축촉진제 투여에도 반응을 보이지 않는 갑작스러운 저혈압이 있고 (4) 펌프(1 mL/kg/hr 미만) 또는 전해질 농도 이상(저나트륨혈증: 혈청 Na⁺ <130 mEq/L 또는 고칼륨혈증: 혈청 K⁺ >5.5 mEq/L)이 있으면서 (5) 저혈압을 유발할 수 있는 다른 원인(폐혈증, 동맥관개존증, 출혈, 괴사성 장염 등)이 배제된 경우로 (6) 하이드로코티손의 투여 후 저혈압과 펌프가 회복되는 경우에 진단하였다. 임신나이에 따른 LCC의 발생빈도, LCC와 다른 원인에 의한 저혈압과의 임상적 특성의 차이를 분석하고 LCC의 임상상을 기술하였다.

LCC로 인한 전신적 및 중추신경계 영향을 평가하기 위한 지표로 저혈압 전후의 환기보조변화와 뇌 영상의 변화를 조사하였다. 뇌 영상 변화는 de Vries의 분류기준²⁵⁾을 바탕으로, LCC 전후로 뇌 초음파에서 이전에는 관찰되지 않았던 백질 주위의 음영 증가가 새로 발생하거나 기존의 백질 주위 음영 증가가 악화된 경우 LCC와 관련된 중추신경계 병변이 발생한 것으로 간주하였다.

LCC에서 하이드로코티손의 투여는 스트레스 용량(4 mg/kg/day)

으로 시작하여 혈압이 안정화되어 수축촉진제 투여를 중단할 수 있게 된 시점에서 2 mg/kg/day로 감량하여 1–2일간 유지하고 계속 혈압이 안정적이면 1 mg/kg/day로 감량하여 1–2일간 유지 후 중단하였다. 예정된 스케줄대로 하이드로코티손이 감량되어 일주일 이내에 중단되고 퇴원 시까지 재발하지 않은 경우를 단순후기순환부전(simple LCC)라 명명하였고 감량하는 과정에서 저혈압이 재발하여 다시 스트레스 용량으로 증량시킨 경우와 LCC가 두 번 이상 재발한 경우를 불응성 후기순환부전(refractory LCC)이라 명명하였다. Refractory LCC에 해당하는 환아들 중, 일부에서는 저용량 ACTH 자극검사(low dose adrenocorticotrophic hormone stimulation test [ACTH] stimulation test)를 시행하였다. 하이드로코티손을 투여하기 직전에 기저(baseline) 혈청 코티졸 농도를 측정하고 ACTH 1 µg을 정맥주사로 투여하고 30분 후에 다시 혈청 코티졸 농도를 측정하였다. 기준 혈청 코티졸 농도가 15 µg/dL 이상인 경우를 정상으로 정의하였고 스트레스 상황에서 코티졸 농도가 15 µg/dL 이하이면 상대적인 부신기능부전이 있는 것으로 간주하였다²⁶⁾. 또한 1 µg의 ACTH 자극 30분 후 측정된 혈청 코티졸 농도가 20 µg/dL 이상 상승하는 경우 또는 기준 혈청 코티졸 농도보다 9 µg/dL 이상 상승한 경우를 정상이라고 판단하였다^{27,28)}.

3. 통계분석

통계 분석은 SPSS for windows version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 분석하였다. 조사된 자료에서 연속 변수의 그룹 간의 비교는 독립표본 *t* 검정(Student *t*-test)을 이용하여 평균값 ±표준편차로 나타내었고, 비연속 변수의 그룹 간의 비교는 카이 제곱 검정(chi-square test)을 이용하여 빈도수(백분율)로 나타내었고 기대빈도가 5 미만인 셀이 20%가 넘는 경우에는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)를 통해 통계적 유의성을 검증하였다. 모든 검정에서 *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결과

1. 연구 대상의 임상적 특징

총 303명의 연구 대상 조산아들 중 생후 7일 이후에 저혈압과 펌프를 경험한 조산아는 65명(21.5%)이었고 이들의 임신나이의 중간값은 27⁺⁴주(범위, 22⁺⁶–31⁺⁴), 출생체중의 중간값은 920 g (범위, 430–1,960)이었다. 저혈압의 원인이 확인된 경우는 총 30명(46.2%)으로 폐혈증이 8명, 괴사성 장염이 6명, 폐동맥고혈압이 6명, 동맥관개존증이 5명, 기타가 5명(cardiac arrest 1명, fatal arrhythmia 2명, tension pneumothorax 1명, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion 1명)이었다. Kawai¹⁵⁾가 제시한 임상적 진단기준

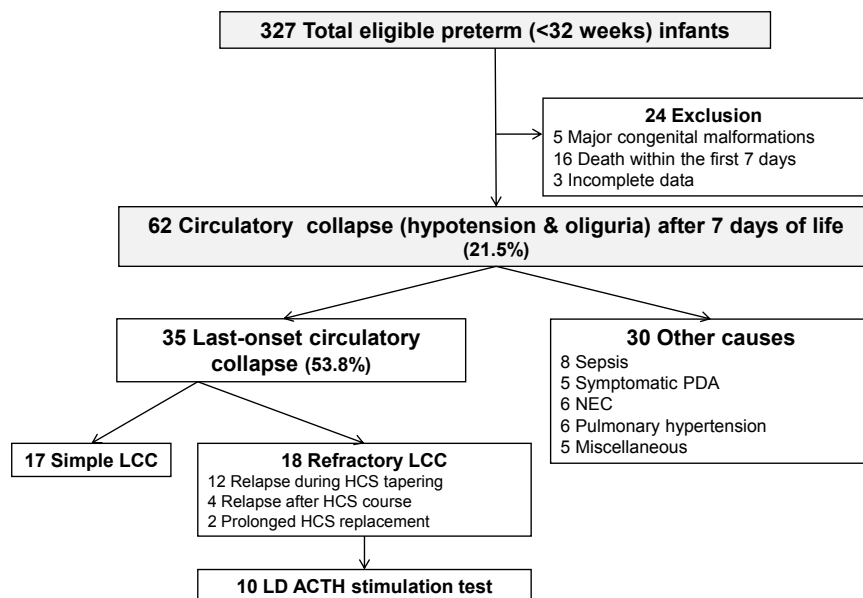


Figure 1. Flow diagram of the study population. Abbreviations: LCC, late-onset circulatory collapse; HCS, hydrocortisone; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; LD, low-dose; ACTH, adrenocorticotrophic hormone.

에 따라 LCC로 진단된 경우는 총 35명(53.8%)이었다. LCC로 진단된 조산아들 중 18명(51.4%)은 refractory LCC에 해당되었고 이들 중 10명에서 저용량 ACTH 자극검사가 시행되었다(Figure 1).

2. 순환부전의 종류에 따른 임상적 특성의 차이

LCC군 35명과 저혈압의 분명한 원인을 확인할 수 있는 non-LCC 저혈압군 30명을 비교하였을 때, 조산아 임신나이, 출생체중 및 성별에 유의한 차이는 없었다. 부당경량아로 태어난 경우는 non-LCC 저혈압군에서 유의하게 많았고 다태아로 태어난 경우는 LCC군에서 유의하게 많았다. 그 밖의 주산기 특성에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

출생 첫날의 저혈압은 non-LCC저혈압군에 비해 LCC군에서 더 많이 발생하였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 생후 7일 이후의 저혈압 발생 시점에서의 출생 후 나이, 월경 후 나이와 저혈압 발생 당일의 체중은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 저혈압 이외의 임상경과에서는 LCC군에서 non-LCC 저혈압군에 비해 출생 후 부신피질호르몬의 사용, 폐동맥고혈압, 폐출혈, 폐혈증, 중증 기관지폐이형성증과 사망이 유의하게 적었으나 그 밖의 다른 임상경과는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 후기순환부전군의 임상적 특징

임신나이 32주 미만의 조산아 303명 중 LCC의 진단기준에 부합했던 조산아는 35명으로 11.5%의 발생빈도를 보였고 28주 미만의 조산아 총 85명을 대상으로 하였을 때는 19명으로 22.4%의 발생빈도

를 보였다. 임신나이대별로 LCC 발생빈도를 확인했을 때, 임신나이 31주대 3.4%, 30주대 8.2%, 29주대 11.8%, 28주대 8.1%, 27주대 16.7%, 26주대 25%, 25주대 35.7% 그리고 24주 이하는 20%였다.

LCC로 진단받은 35명의 조산아들의 임신나이는 27^{+5}_{-2} 주, 출생체중은 963 ± 245 g이었다(Table 1). LCC로 진단받은 총 35명을 대상으로 임신나이 분포를 확인했을 때는 임신나이 27주와 29주대에서 각각 6명(17.1%)으로 가장 많이 발생했고, 출생체중 분포는 1,000–1,249 g 구간에서 가장 많이 발생하였다(Figure 2). LCC가 발생한 시점의 중앙값은 생후 18일로 월경 후 나이로는 30^{+5}_{-5} 주였고 당시 체중의 중앙값은 1,200 g이었다(Table 2).

하이드로코티손 첫 투여 48시간 전의 평균혈압의 중간값(범위)은 43 mm Hg (범위, 37–55)이었고 하이드로코티손 투약 시의 평균혈압은 31 mm Hg (범위, 17–41)으로 LCC로 인한 저혈압 발생 시 32.1%의 평균혈압 감소를 보였다. 저혈압의 발생 시점으로부터 하이드로코티손의 첫 투여까지 2.8 ± 1.8 시간이 소요되었고 첫 하이드로코티손 투여 후 6.3 ± 4.9 시간 후 혈압이 정상화되었다.

하이드로코티손 첫 투여 6시간 이전부터 횡뇨를 보인 경우는 16명(45.7%)이었으며 하이드로코티손 첫 투여 6시간 전부터 6시간 후까지 총 12시간 동안에는 35명 모두에서 횡뇨가 관찰되었다. 전해질 불균형과 관련해서는 LCC 발생 전후로 29명(82.9%)에서 저나트륨혈증 또는 고칼륨혈증이 관찰되었다. LCC가 발생하면서 새롭게 산소투여, 비침습적 환기 또는 기도삽관이 필요했거나 이미 이전부터 보조환기를 받고 있었던 경우 이전보다 보다 높은 수준 또는 설정의 보조환기가 필요했던 경우가 8명(22.9%)에서 있었다. LCC 발생

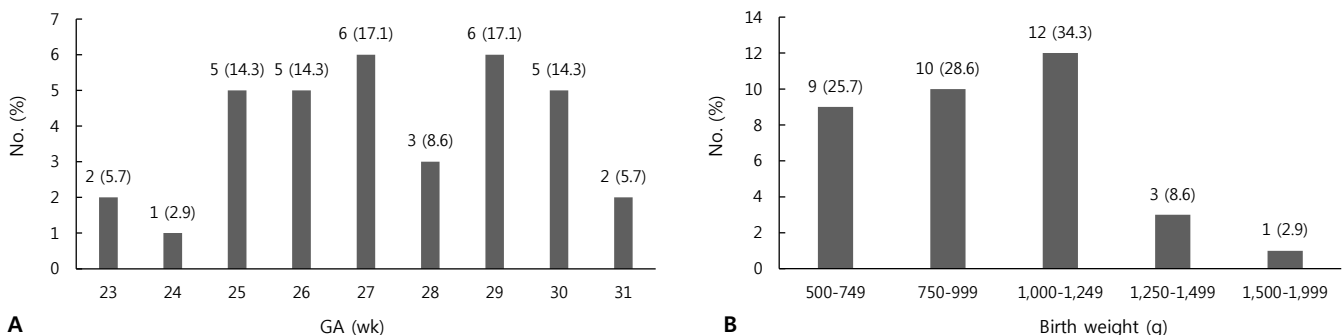
Table 1. Comparison of Peri- and Neonatal Characteristics between the Late-Onset and Non-Late-Onset Circulatory Collapse Hypotension Groups

Characteristic	LCC (n=35)	Non-LCC hypotension (n=30)	P-value
Gestational age (wk)	27 ⁺⁵ ±2 ⁺¹	27 ⁺¹ ±2 ⁺³	0.272
Birth weight (g)	963±245	872±294	0.180
Admission duration (d)	84.6±27.7	90.6±87.4	0.722
SGA	3 (8.6)	9 (30)	0.026
Male sex	18 (51.4)	16 (53.3)	0.878
Multiple pregnancy	17 (48.6)	6 (20.0)	0.016
Cesarean delivery	28 (80.0)	22 (73.3)	0.525
Antenatal steroid	32 (91.4)	28 (93.3)	0.774
PROM	16 (45.7)	11 (36.7)	0.461
HCAM	16 (45.7)	14 (46.7)	0.939
Preeclampsia	2 (5.7)	5 (16.7)	0.534
Hypotension on the first day	11 (31.4)	8 (26.7)	0.067
PMA at the time of hypotension* (wk)	30 ⁺³ ±2 ⁺⁴	29 ⁺⁶ ±2 ⁺⁶	0.402
Weight at the time of hypotension* (g)	1,124±265	1,065±437	0.525
PND at the time of hypotension* (d)	19.8±1.8	20.6±2.9	0.072
Postnatal steroid	4 (11.4)	10 (33.3)	0.032
RDS	29 (82.9)	28 (93.3)	0.200
Pulmonary hypertension	6 (17.1)	13 (43.3)	0.021
Pulmonary hemorrhage	0	4 (13.3)	0.026
Treated PDA	9 (25.7)	12 (40.0)	0.220
Sepsis	3 (8.6)	12 (40.0)	0.003
NEC	5 (14.3)	4 (13.3)	0.912
ROP stage 3	12 (34.3)	6 (20)	0.070
IVH 2-4	7 (20)	8 (26.6)	0.525
Cystic PVL	4 (11.4)	4 (13.3)	0.816
Hypothyroidism	10 (28.6)	9 (30.0)	0.900
Severe BPD	14 (40)	13 (43.3)	0.004
Mortality	2 (5.7)	10 (33.3)	0.004

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%).

*Hypotension after 7 days of life.

Abbreviations: LCC, late-onset circulatory collapse; SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane; HCAM, historical chorioamnionitis; PMA, postmenstrual age; PND, postnatal day; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intra-ventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

**Figure 2.** (A) Gestational age (GA) and (B) birth weight distribution of 35 infants with late-onset circulatory collapse (LCC).

전후로 뇌 초음파에서 새로운 병변이 확인된 경우는 총 7명(20.0%)에서 있었는데 이 중에 1명에서 퇴원 전에 시행한 뇌 자기공명영상 검사에서 비-낭종성 뇌실주변백질연화증(non-cystic periventricular leukomalacia)이 확인되었다²⁹⁾. 하이드로코티손 첫 투여 직전의 혈청 코티솔 농도는 11.4 ± 1.0 $\mu\text{g/dL}$ 이었고, 하이드로코티손은 총 21.5 ± 8.0 일간 투여되었고, 총 누적용량은 33.6 ± 6.7 mg/kg이었으며, 월경 후 나이 33^{+4}_{-0} 주에 투약이 중단되었다(Table 2).

4. 불응성 후기순환부전에서의 부신기능

LCC가 발생하였던 35명의 조산아들 중 18명(51.4%)은 refractory LCC의 정의에 부합하였다. Refractory LCC가 있었던 18명 중 10명에서 저용량 ACTH 자극검사가 시행되었는데, 이 중 7명은 예정된 스케줄에 따라 하이드로코티손을 감량하는 도중에 저혈압이 재발하여 다시 하이드로코티손을 증량하였다가 이후 다시 감량 및 투약 중

료하였고, 1명은 LCC가 시간 차를 두고 2회 발생하여 하이드로코티손 투여 스케줄을 2차례 시행하였으며, 나머지 2명은 하이드로코티손을 중단하지 못하여 경구용 하이드로코티손을 지참하고 퇴원하였다. 이 10명에서의 기저 혈청 코티솔 농도는 3.09 ± 2.70 $\mu\text{g/dL}$ 이었고, 이들 중 3명(30%)에서 ACTH에 대한 불충분한 부신피질 반응이 확인되었다. 저용량 ACTH 자극검사의 결과는 Table 3에 기술하였다.

고찰

조산아에서 저혈압은 아직 정의가 명확하지 않고 각 센터별로 진단 및 치료 기준이 다르지만, 신생아중환자실에서 흔하게 접하는 문제이다^{1,3,5,20)}. 출생 첫 24시간 이내의 평균혈압 최소 허용수치는 경

Table 2. Clinical Characteristics of 35 Preterm Infants with Late-Onset Circulatory Collapse

Characteristic	Value
Onset time of LCC	
PND (d)	18 (7-55)
PMA (wk)	30^{+5}_{-0} (24^{+6} - 34^{+0})
Weight (g)	1,200 (600-1,500)
Clinical features during the LCC event	
Baseline MBP (<48 hr before the first HCS administration) (mm Hg)	43 (37-55)
MBP at the time of the first HCS administration (mm Hg)	31 (17-41)
Degree of MBP drop* (%)	32.1 (5-61)
Time interval from hypotension to the first HCS administration (hr)	2.8 ± 1.8 (1-8)
Time interval from the first HCS admin. to the recovery of hypotension (hr)	6.3 ± 4.9 (1-27)
Oliguria	
Pre-existing (<6 hr before the first HCS administration)	16 (45.7)
Around the LCC event (-6 to 6 hr from the first HCS administration)	35 (100.0)
Prolonged (6-24 hr after the first HCS administration)	3 (8.6)
Electrolyte imbalances (hypoNa+ or hyperK+)	
Pre-existing (<24 hr before the first HCS administration.)	7 (20.0)
Around the LCC event (-24 to 24 hr from the first HCS administration)	29 (82.9)
Late (≥ 24 hr after the first HCS administration)	6 (17.1)
Adverse events around LCC event	
Step-up of respiratory supports	8 (22.9)
New findings on brain ultrasound	7 (20.0)
Associated endocrinologic factors	
Baseline serum cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	11.4 ± 1.0
Total HCS accumulated dose (mg/kg)	33.6 ± 6.7
Total duration of HCS administration (d)	21.5 ± 8.0
Time of the last HCS administration (PMA in wk)	33^{+4}_{-0}

Values are expressed as median (range), mean \pm standard deviation (range), number (%), or mean \pm standard deviation.

*[Baseline MBP- MBP at the time of the first HCS administration]/baseline MBP $\times 100$.

Abbreviations: LCC, late-onset circulatory collapse; PND, postnatal day; PMA, post-menstrual age; MBP, mean blood pressure; HCS, hydrocortisone.

Table 3. Clinical Characteristics of Preterm Infants with Refractory Late-Onset Circulatory Collapse Who Underwent the Low-Dose Adrenocorticotrophic Hormone Stimulation Test

Patient	GA/BW (wk/g)	PND at test (d)	PMA at test (wk)	Serum cortisol (μg/dL)	
				Basal	After 30 min
1	26 ⁺² /700	71	36 ⁺³	0.8	10.4
2	26 ⁺⁰ /690	77	37 ⁺⁰	2.9	10.7
3	25 ⁺⁵ /640	108	41 ⁺¹	2.1	26
4	27 ⁺⁶ /1,100	53	35 ⁺³	1.8	16.8
5	25 ⁺⁶ /1,010	86	38 ⁺¹	1.8	19.1
6	28 ⁺⁵ /1,230	47	35 ⁺³	1.8	23.3
7	30 ⁺³ /1,370	33	35 ⁺¹	1.8	19.2
8	25 ⁺⁰ /740	104	39 ⁺⁵	10.1	20.9
9	26 ⁺⁴ /610	36	31 ⁺⁵	2.9	3.4
10	27 ⁺² /940	16	29 ⁺³	4.9	11.4

Refractory late-onset circulatory collapse (n=18); low dose adrenocorticotrophic hormone stimulation test (n=10); endocrinologic evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression (n=3).

Abbreviations: GA, gestational age; BW, birth weight; PND, postnatal day; PMA, postmenstrual age.

험적으로 출생 시 임신나이를 적용해 왔다³⁰⁾. 출생 후 조산아의 평균혈압은 서서히 상승하는데 생후 72시간 이후로는 일반적으로 30 mm Hg 이상으로 유지되는 것으로 알려져 있다³¹⁾. 그러나 재태주령에 따른 혈압의 백분위수로 저혈압을 정의하였을 때, 같은 재태주령의 조산아라 할지라도, 같은 혈압수치가 각자에게 동일한 전신혈액순환 및 조직관류를 보장하는 것이 아님이 경험적으로 확인하였다¹⁹⁾. 또한 정상혈압을 유지하고 있음에도 불구하고 순환부전, 즉 부적절한 전신혈액순환 및 조직관류 상태가 발생하는 경우도 보고되어 있다²³⁾.

따라서 조산아에서 혈압 조절의 목표는 단순히 일정 수치 이상을 유지하는 것이 아니라 뇌를 포함한 주요장기로의 적절한 조직관류가 보장되는 상태를 유지하는 것이라고 할 수 있다.

초극소 저체중출생아에서 뇌 혈류의 자동조절기능, 즉 전신 평균혈압이 변화함에도 불구하고 뇌 혈류가 일정하게 유지될 수 있는 평균혈압의 임계치는 대개 30 mm Hg 전후로 알려져 있다^{23,31)}. 이에 본 연구에서도 저혈압을 평균혈압이 30 mm Hg 이하 또는 이완기 혈압 20 mm Hg 이하이면서 조직관류 저하를 반영하는 핏노를 동반하는 경우로 정의하였다.

본 연구에서 임신나이 32주 미만으로 태어난 조산아 총 303명 중 65명(21.5%)에서 생후 7일 이후에 핏노를 동반하는 저혈압이 발생하였고 이들 중 30명(46.2%)에서는 순환부전의 원인을 확인할 수 있었고, 패혈증, 괴사성 장염, 동맥관개존증, 폐동맥고혈압 등이 그 원인이었다. 이는 기존 연구와 비슷한 결과로써 Subhedar³²⁾에 의하면 극소 저체중출생아의 약 30%에서 저혈압이 발생하는 것으로 보고하였고, Al-Aweel 등⁴⁾은 저혈압의 빈도를 24%~45%로 보고하였다. 이러한 저혈압의 원인은 패혈증, 저혈량성 쇼크, 대량 출혈, 기계환기로 인한 높은 흉강압 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 이와

반대로 35명의 조산아들에서 발생한 저혈압은 특별한 원인을 찾을 수 없었고 본 연구의 주된 관심사인 LCC의 정의에 부합하였다. 결국 생후 7일 이후에 발생한 핏노를 동반한 저혈압의 과반수(35/65, 53.8%)가 LCC에 해당되었다.

LCC는 2000년대부터 일본에서 보고되기 시작한 독특한 임상적 실체로서 Kawai 등에 따르면 LCC의 발생빈도는 극소 저체중출생아에서 6.3%, 초극소 저체중출생아에서 11.6%였다³³⁾. 국내에서는 2011년에 본 센터에서 LCC에 대한 첫 보고를 하였는데 32주 미만의 조산아 중에서의 발생빈도는 7.6% 그리고 극소 저체중출생아에서는 7.4%의 발생빈도를 보였다¹⁹⁾. 임신나이 32주 미만의 조산아들을 대상으로 하였던 본 연구에서는 LCC의 발생빈도가 11.9%로 이전 연구에 비해 높아졌는데 이는 LCC에 대한 임상적 경험이 축적됨에 따라 진단율이 더 높아진 것이 주된 원인으로 보인다. 2009년 Neonatal Research Network Database in Japan의 자료¹⁶⁾에 따르면 임신나이가 이를수록 LCC의 발생빈도가 증가하는 것으로 알려져 있는데 본 연구에서도 28주 미만에서 임신나이가 이를수록 LCC의 발생빈도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 LCC가 발생한 시점의 중앙값은 출생 후 18일, 월경 후 나이로는 30⁺⁵주이었고 당시 체중의 중앙값은 1,200 g이었다. 이는 일본의 Masumoto 등³⁴⁾이 보고한 연구 결과와 매우 유사한 결과로 이 연구에서는 LCC가 평균 생후 18일, 월경 후 나이로는 30⁺¹주에 발생하였다. 일본에서 보고된 그 외의 다른 연구 결과에서도 LCC의 발생시기는 유사하였다^{12,18-20)}.

본 연구자들의 이전 연구에서는 LCC로 인한 저혈압을 인지한 시점부터 하이드로코티손이 투여될 때까지 10.4±4.6시간이 소요되었는데 본 연구에서는 2.8±1.8시간으로 저혈압의 인지 후 하이드로코티손이 투여되기까지 걸리는 시간이 빨라졌다. 이는 최근 LCC의 발생빈도가 증가한 것과 같은 이유로, LCC에 대한 임상적 경험이 축적

됨에 따라 이전에 비해 LCC를 더 빨리 진단 또는 추정하고 그만큼 하이드로코티손의 투여도 더 빨라진 것으로 생각된다.

Ng 등³⁵⁾은 무작위 대조실험을 통해서 첫 1주일 이내 발생하는 불응성 저혈압의 예방 및 치료에 부신피질호르몬의 투여가 효과적임을 보고하였고 이러한 출생 초기에 발생하는 저혈압의 원인이 시상하부-뇌하수체-부신 축의 미성숙함으로 인한 부신기능저하와 관련이 있을 것으로 추정하였다. 본 연구에서는 생후 첫 24시간 이내의 저혈압의 발생빈도가 LCC군에서 31.4%로, non-LCC 저혈압군에서의 26.7%에 비해 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 주로 생후 7일 이후에 발생하는 LCC가 이러한 출생 초기의 부신기능저하와 관련이 있는지에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 그러나 본 연구에서 저용량 ACTH 자극검사를 시행한 10명의 refractory LCC 환자들 중 3명에서 부신기능부전의 내분비학적 증거가 있었던 것으로 보아 적어도 심한 형태의 LCC의 일부는 실제로 부신기능부전과 관련이 있을 가능성이 있다.

LCC군과 non-LCC 저혈압군 간의 주산기 및 신생아기의 임상적 특성을 비교해보았을 때, 두 군 간에 임신나이, 출생체중, 성별 등의 기본적인 인구학적 특성에는 유의한 차이가 없었으나 LCC군에서 부당경량아였던 경우는 유의하게 적었고 다태아였던 경우는 유의하게 많았다. 또한 LCC군에 비해 non-LCC 저혈압군에서 폐동맥고혈압, 폐출혈, 폐혈증이 유의하게 많이 발생하였는데 이는 해당 인자가 non-LCC 저혈압군에서 저혈압의 직접적인 원인이었기 때문으로 생각되었다. 또한 LCC군에서 중증 기관지폐이형성증의 발생률과 사망률이 상대적으로 낮았는데, 이는 LCC군에서의 저혈압이 치료에 대한 반응이 더 좋았기 때문일 것으로 생각된다. 실제로 다수의 연구들에서 LCC는 가능한 초기에 진단 또는 의심하고 신속하게 하이드로코티손을 투여했을 때, 주요 장기의 심각한 손상 없이 순환부전이 회복될 수 있음을 보고하였다^{12,19,20)}. 앞서 연구방법에서 언급된 바와 같이 본 연구자들의 병원에서는 표준화된 프로토콜에 따라 순환부전에 대한 신속한 처치를 하고 있는데, 특히 LCC의 경우, 하이드로코티손의 투여가 신속히 이루어짐으로써 순환부전 상태가 오래 지속되지 않고 바로 회복되었기 때문에 저혈압의 원인이 다양하고 치료에 대한 반응도 예측하기 어려운 non-LCC 저혈압군에 비해 중증 기관지폐이형성증의 발생률 및 사망률이 낮았을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 LCC가 발생한 7명의 조산아들에서 저혈압 전후로 뇌 초음파에서 새로운 병변이 발생한 것이 확인되었고 이 중 1명은 퇴원 전에 시행한 뇌 자기공명영상에서 비-낭종성 뇌실주위백질연화증이 확인되었다. Nakanishi 등³⁶⁾의 연구에 따르면, 임신나이 32주 미만 조산아의 약 11%에서 LCC가 진단되었고 LCC가 발생하지 않았던 조산아에 비해 LCC가 발생하였던 조산아들에서 중증 뇌실내출혈, 기관지폐이형성증 뇌실주위백질연화증과 뇌성마비의 발생빈도가 높았고 기계환기 기간, 산소투여 기간 및 입원 기간이 더 길었

다. 따라서 LCC에 대한 신속하고 적극적인 치료가 조산아의 장기적인 예후를 개선하는 데에 매우 중요할 것으로 생각된다.

병태생리학적 관점에서 LCC의 발생기전은 여전히 명확히 밝혀지지 않았으나 시상하부-뇌하수체-부신 축의 미성숙함과 상대적인 부신기능저하가 관련되어 있을 것으로 추정되고 있다^{15,16)}. 일부 연구에 따르면 출생 초기의 낮은 혈청 코티솔 농도가 저혈압의 발생 및 수축촉진제의 사용과 관련이 있는 것으로 알려졌다¹²⁾. Noori 등⁶⁾은 적정 혈압을 유지하기 위해서 15 µg/kg/min 이상의 고용량의 도파민을 필요로 했던 조산아들에게 하이드로코티손 2 mg/kg/dose를 정맥주사 하였을 때 혈압, 전신조직관류 및 뇌와 신장의 관류가 개선되는 것을 확인하였고 Choi 등¹⁹⁾의 연구에서도 불응성 저혈압 상태에서 하이드로코티손을 투여하였을 때 신속한 혈압상승, 소변량 증가 및 전해질 이상의 개선 효과가 확인되었다.

낮은 혈청 코티솔 농도와 하이드로코티손에 대한 신속하고 일관된 반응은 부신기능저하가 LCC의 주요 발생기전 중의 하나임을 뒷받침하는 근거라고 할 수 있다.

최근 질병 상태의 성인이나 소아에서 혈청 코티솔 농도가 15 µg/dL 이하일 때 상대적인 부신기능부전이 있다고 정의하는 경우가 많은데, 조산아에서도 코티솔 농도가 15 µg/dL 미만일 때 상대적인 부신기능부전이 있는 것으로 생각해야 한다는 주장이 있다^{19,37)}. 본 연구에서도 LCC가 발생한 조산아들에서 하이드로코티손 투여 직전에 측정된 혈청 코티솔 농도는 11.4±1.0 µg/dL로 본 연구자들이 이전에 보고한 것과 유사한 결과였다(11.6±4.1 µg/dL)¹⁹⁾. 이와는 반대로 Masumoto 등¹⁸⁾은 LCC가 코티솔의 절대적 결핍에 의한 현상이기보다는 스트레스에 반응하여 코티솔을 합성하는 능력이 충분치 않기 때문에 발생하는 것이라고 주장하였다. 같은 연구진에 의한 최근의 후속 연구에서는 코티솔과 그 전구물질들의 농도를 측정한 결과를 바탕으로 조산아에서의 부신피질 성숙도는 월경 후 나이와 비례하며 LCC로 진단된 조산아는 월경 후 나이로 32주까지는 스트레스에 대응한 코티솔의 합성능력이 미성숙하다고 보고하였다³⁴⁾. 그러나 아직 조산아에서 부신기능 및 시상하부-뇌하수체-부신 축에 대한 병태생리학적 이해가 부족하고 각 임신나이 별 정상 혈청 코티솔 농도 및 스테로이드 합성과정에 대한 자료가 여전히 부족한 실정이다.

본 연구는 단일기관에서 수행된 소규모의 후향적 연구로서 그 결과의 해석에 제한이 있을 수밖에 없으며 저혈압이 발생한 조산아만을 연구 대상으로 하였기 때문에 LCC군과 저혈압이 발생하지 않은 조산아 간의 비교 및 LCC와 연관된 위험인자 분석은 하지 못하였다. 또한 주산기 인자와 신생아중환자실 입원기간 동안에 발생한 사건만을 조사하였고 퇴원 이후의 장기 신경학적 발달에 대한 자료는 수집하지 못하였다. 부신기능의 평가를 위한 저용량 ACTH 자극검사도 LCC가 발생한 모든 조산아가 아닌 refractory LCC를 보인 조산아에 한해 시행되었기 때문에 LCC에서의 부신기능에 대한 평가도 충분히 이루어지지 못한 한계점이 있다.

그러나 본 연구를 통하여 32주 미만의 조산아에서 발생한 생후 7일 이후의 저혈압의 약 반 수는 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 LCC에 해당된다는 것을 확인할 수 있었다. LCC는 다른 원인으로 인한 저혈압과 마찬가지로 뇌실주위백질연화증 및 뇌성마비의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있으나 하이드로코티손의 투여로 비교적 빠르게 회복될 수 있기 때문에 가능한 초기에 의심하고 진단하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 이미 LCC에 대한 역학 및 병태생리연구가 활발한 일본에 비해 아직 국내에서는 LCC에 대한 보고가 드문데 인종적 유사성을 고려한다면 우리나라에서도 LCC의 발생이 드물지 않을 것으로 추정된다. 또한 LCC는 뇌실주위백질연화증 및 뇌성마비의 발생과도 연관이 있는 것으로 알려져 있기 때문에 적절한 치료가 안 되는 경우 조산아의 장기적인 예후에 부정적인 영향을 줄 가능성이 높다. 따라서 LCC에 대한 전국적인 발생 현황, 각 기관별 발생빈도, 관련된 위험인자 및 장단기 합병증을 파악하기 위한 전향적인 다기관 연구가 시급히 필요할 것으로 생각된다.

이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

REFERENCES

- Sahni M, Jain S. Hypotension in neonates. *NeoReviews* 2016; 17:e579-89.
- Ahn HS, Shin HY. *Pediatrics*. 11th ed. Seoul: MiraeN, 2016:726-8.
- Ibrahim CP. Hypotension in preterm infants. *Indian Pediatr* 2008;45:285-94.
- Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001; 21:272-8.
- Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F122-4.
- Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics* 2006;118:1456-66.
- Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;92:715-7.
- Fausser A, Pohlandt F, Bartmann P, Gortner L. Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr* 1993;152:354-6.
- Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 1998;25:723-40.
- Fernandez E, Schrader R, Watterberg K. Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension. *J Perinatol* 2005;25:114-8.
- Oshiro M, Yamamoto H, Hosono H. Factors of late-onset circulatory collapse in the early nutrient and electrolyte management of extremely premature infant. *J Jpn Soc Perinat Neonatal Med* 2006;42:640-7.
- Shimokaze T, Akaba K, Saito E. Late-onset glucocorticoid-responsive circulatory collapse in preterm infants: clinical characteristics of 14 patients. *Tohoku J Exp Med* 2015;235:241-8.
- Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001;107:1070-4.
- Koyama N, Ohki S, Shirai K, Taihei T, Iwase K, Terasawa S, et al. Epidemiological examination by fact finding-multicenter study of the imperfect circulation (Chronic stage circulatory dysfunction: CSCD) transient for 12 acute phases after secession. *J Jpn Soc Prematur Newborn Med* 2005;17:412.
- Kawai M. Late-onset circulatory collapse of prematurity. *Pediatr Int* 2017;59:391-6.
- Miwa M, Kusuda S, Ikeda K. Late-onset circulatory collapse in very low-birthweight infants: a Japanese perspective. *Neoreviews* 2009;10:e381-6.
- Kobayashi S, Fujimoto S, Koyama N, Fukuda S, Iwaki T, Tanaka T, et al. Late-onset circulatory dysfunction of premature infants and late-onset periventricular leukomalacia. *Pediatr Int* 2008; 50:225-31.
- Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, et al. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. *Pediatr Res* 2008;63:686-90.
- Choi EJ, Sohn JA, Lee EH, Lee JY, Lee HJ, Chung HR, et al. Clinical Picture of Adrenal Insufficiency-associated Hypotension in Preterm Infants. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:82-8.
- Lee WJ, Kim MY, Cho HJ, Lee JS, Son DW. Clinical features of late-onset circulatory collapse in preterm infants. *Korean J perinatol* 2013;24:148-57.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 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.
- Rhee CJ, Kaiser JR, Rios DR, Kibler KK, Easley RB, Andropoulos

- DB, et al. Elevated diastolic closing margin is associated with intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Pediatr* 2016;174:52-6.
24. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009;24:265-74.
25. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
26. Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J Pediatr* 2014;57:425-33.
27. Watterberg KL, Shaffer ML, Garland JS, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, et al. Effect of dose on response to adrenocorticotropin in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6380-5.
28. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2007;22:348-62.
29. Volpe JJ. Confusions in nomenclature: "periventricular leukomalacia" and "white matter injury": identical, distinct, or overlapping? *Pediatr Neurol* 2017;73:3-6.
30. Vargo L, Seri I. New NANN practice guideline: the management of hypotension in the very-low-birth-weight infant. *Adv Neonatal Care* 2011;11:272-8.
31. Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:174-81.
32. Subhedar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 2003;8:413-23.
33. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, et al. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. *Pediatr Int* 2012;54:177-81.
34. Masumoto K, Tagawa N, Kobayashi Y, Kusuda S. Cortisol production in preterm infants with or without late-onset adrenal insufficiency of prematurity: a prospective observational study. *Pediatr Neonatol* 2018 Dec 21 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.12.001>.
35. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:367-75.
36. Nakanishi H, Yamanaka S, Koriyama T, Shishida N, Miyagi N, Kim TJ, et al. Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse. *J Perinatol* 2010;30:751-6.
37. Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996;128:257-63.