

Risk Factors Associated Respiratory Insufficiency and Long-term Ventilator Support in Neonates with Omphalocele

Hyo Won Kim, MD¹
Seung Hyun Shin, MD¹,
Hae Kyung Woo, MD¹
Eui Kyung Choi, MD¹
In Gu Song, MD¹
Young Hwa Jung, MD^{1,2},
Seung Han Shin, MD^{1,3},
Eu-Kyung Kim, MD, PhD^{1,3},
Han-Suk Kim, MD, PhD^{1,3}

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, ²Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ³Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: 12 July 2016

Revised: 19 August 2016

Accepted: 1 September 2016

Correspondence to

Seung Han Shin, MD
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea

Tel: +82-2-2072-7230

Fax: +82-2-2072-0590

E-mail: revival421@snu.ac.kr

Copyright© 2016 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

Purpose: The objective of this study was to determine factors associated with respiratory insufficiency and long term ventilator-support in newborn with omphalocele.

Methods: Medical records of neonates with omphalocele in the neonatal intensive care unit (NICU) in Seoul National University Children's Hospital between April 2000 and March 2016 were reviewed retrospectively.

Results: A total of 44 neonates were enrolled. Infants intubated within 24 hours after birth (early intubated group, n=21) and not intubated within 24 hours after birth (late intubated group n=23) were compared. Duration of ventilator care, duration of total parenteral nutrition administration, duration of NICU stay and mortality rate were higher in the early intubated group. The early intubated group had lower gestational age, lower birth weight, lower 1min and 5min Apgar score and higher mortality rate with longer duration of mechanical ventilator support than late intubated group. Persistent pulmonary hypertension and small for gestational age were related to the duration of ventilator support.

Conclusion: It is important to predict and prevent of respiratory insufficiency and prolongation of invasive mechanical ventilation in neonates with omphalocele. It is needed to diagnose pulmonary hypertension and respiratory failure after birth in early stages. Further prospective large cohort studies are needed to determine the pathophysiology of respiratory insufficiency and ventilator dependency of neonates with omphalocele reducing morbidity.

Key Words: Omphalocele, Respiratory insufficiency, Pulmonary hypertension

서론

배꼽류(Omphalocele)는 복벽개열증(Gastroschisis)과 함께 위장관 계통에 발생하는 가장 흔한 선천성 기형 중에 하나이다. 신생아 3천 명당 1명꼴로 발생하는 것으로 알려져 있으며 다른 기형이나 염색체 이상, 증후군이 동반되는 경우가 많고 이로 인한 합병증 및 사망률이 높은 것으로 보고되고 있다.¹ 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에게서 출생 직후 발생한 호흡부전과 호흡부전으로 인한 장기간의 기계환기 등이 사망률에 영향을 끼칠 수 있다고 보고되었다.^{2,3} 특히 거대 배꼽류(giant omphalocele)를 가지고 있는 신생아의 경우에 환기 기능에 문제가 생길 수 있다는 보고가 있었지만, 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 호흡부전이 발생하는 기전과 장기적인 보조환기를 요구하는 위험인자, 출생 후 발생한 호흡부전이 사망률에 끼치는 영향에 관하여서는 여전히 잘 알려지지 않고 있다.⁴ 이에 본 연구에서는 배꼽류를 가지고 출생한 신생아들의 임상 양상을 관찰하고, 특히 출생 후 발생한 호흡부전으로 침습적 기계환기를 시행하였던 환아들의 임상 양상을 조사함으로써 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 호흡부전의 발생과 사망률의 관계를 알아보고 이와 관련된 위험인자들에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 4월부터 2016년 3월까지 서울대학교 어린이병원 신생아 중환자실에 입원한 신생아 중 배꼽류를 가지고 출생한 환아들을 대상으로 연구를 진행하였다. 대상 환아들의 의무 기록을 후향적으로 검토하였고 대상 군을 배꼽류를 가지고 출생하여 신생아 중환자실에 입원한 후 출생 24시간 이내에 기관 삽관 및 기계환기를 시작한 군(조기 삽관군)과 출생 24시간 후 기관삽관 및 기계환기를 시작한 군(후기 삽관군)으로 나누어 두 군 간에 임상 양상을 알아보고, 전체 환자에서 기계환기의 기간과 관련된 요소들을 알아보고자 하였다. 대상 기간 동안 외부에서 출생하여 전원된 환자들은 배제되었고 그 외 배꼽류를 가지고 출생한 환아들은 모두 연구에 포함되었다. 대상 환아들의 출생체중, 재태 주수, 성별, 분만 방법, 1분과 5분 아프가 점수(Apgar score), 배꼽류를 통하여 전위된 장기의 종류와 개수, 동반된 선천성 기형의 종류와 개수, 약물 또는 수술적 방법으로 치료가 필요한 선천성 심장 기형을 동반한 경우 등에 대하여 조사하였고 출생 시 조기 양막 파수 여부, 자간전증 발생 여부에 대한 정보를 수집하였다. 출생 초기의 가슴 엑스선 검사에서 흉강의 크기, 선천복벽탈장의 크기를 측정하였다. 식이와 영양공급에 관련해서 식이 진행이 원활하지 않았던 경우와 이에 따른 장기간의 총정맥영양으로 인한 담즙 정체증 등의 발생여부, 총 정맥영양을 시행한 기간, 완전한 경구식이 진행에 도달한 시기 등을 조사하였다. 기타 임상 양상으로는 패혈증, 폐동맥고혈압, 기계환기를 시행한 기간, 신생아 중환자실 체류 기간, 재원 기간 및 입원 중 사망 여부에 대하여 조사하였다. 배꼽류의 치료와 관련해서는 출생일을 기준으로 수술 시점까지 걸린 기간을 조사하였다.

부당 경량아는 재태주령에 대한 출생체중이 10백분위수 미만인 경우로 정의하였고 패혈증은 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention)에서 제시한 기준을 적용하여 혈액배양검사서 균이 동정된 경우로 정의하였다.⁵ 흉강의 크기는 출생 후 시행한 가슴 엑스선검사 사진 상의 흉강 입구에서 횡격막까지의 가장 짧은 거리를 측정한 후 체격의 영향을 고려하기 위하여 체중으로 나누었고, 배꼽류의 크기는 출생 후 시행한 복부 엑스선 검사 사진상에서 상하, 좌우의 직경을 측정하여 그 평균을 출생체중으로 나누어 구하였다.⁶ 동반된 기형은 심혈관계, 신경계, 위장관계, 근골격계 등 침범된 기관에 따라 조사하였다. 총 정맥영양을 시행한 기간은 정맥을 통한 단백질의 투여가 중단된 시점까지를 기준으로 하였고, 경구로 영양이 모두 공급되는 시점은 체중당 120 cc 이상을 경구로 진행할 수 있게 된 시점을 기준으로 하였다. 배꼽류를 통하여 전위된 내부 장기들은 장, 간, 비장 등을 포함하였고 포함된 장기의 수에 따라 분류하였다.

본 연구는 서울대학교병원의 연구 윤리 위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 받았다. 통계 분석은 STATA 11.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA)를 이용하여 분석하였다. 기계환기를 시행한 기간과 인자들의 상관관계를 알아보기 위하여 Spearman's rank correlation coefficient와 point-biserial correlation coefficient를 이용하였다. 장기간의 기계환기를 필요로 하게 되는 위험인자를 분석하기 위하여 다변량 회귀분석을 시행하였고, *P* 값이 0.05미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결과

연구 기간 동안 총 44명이 배꼽류를 가지고 출생하여 신생아 중환자실에 입원하였다. 모든 환아는 배꼽류와 동반하여 심혈관계나 신경계, 위장관계, 근골격계 등 한 개 이상의 기관을 침범하는 선천성 기형을 동반하였다. 출생 후 염색체 검사상 이상이 발견된 경우는 없었으나 12명의 환아가 증후군으로 진단되었고 그 중 Beckwith-Wiedemann syndrome이 7명으로 가장 많았고, 그 외에 OEIS syndrome, CHARGE syndrome 등으로 진단된 경우가 있었다. 출생 후 24시간 이내에 기관삽관 및 기계환기를 시작한 조기 삽관군(*n*=21)과 24시간 후에 기관삽관 및 기계환기를 시작한 후기 삽관군(*n*=23)으로 나누었을 때, 두 군 간에 출생체중($2,600 \pm 848$ g vs. $3,193 \pm 591$ g), 1분(4.6 ± 2.2 vs. 6.2 ± 1.6)과 5분(6.7 ± 1.8 vs. 7.7 ± 1.2) 아프가 점수는 조기 삽관군에서 낮은 것으로 나타났다. 투약 또는 수술적 치료가 필요한 선천성 심장기형을 가진 경우가 조기 삽관군에서 통계적으로 의미 있게 많은 것으로 나타났다(47.5% vs. 8.6%, *P*=0.004). 그 외 재태주수, 분만 방법, 성별, 저체중아 여부 등에서는 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1).

총 정맥영양을 시행한 기간, 최종 경구영양에 도달하기까지의 기간, 신생아 중환자실 체류 기간, 기계환기를 시행한 기간은 조기 삽관군에서 통계적으로 의미 있게 길었던 것으로 나타났고, 출생 후부터 배꼽류의 수술 시점까지의 기간은 더 짧은 것으로 나타났다. 전체 사망률은 조기 삽관군에서 의미 있게 높은 것으로 나타났다(38% vs. 4.3%, *P*=0.006) (Table 2).

조기 삽관군과 기계환기를 시행한 기간과 관련된 인자들을 알아 보았을 때 재태주수, 출생체중, 1분과 5분 아프가 점수, 흉강의 크기가 통계적으로 의미 있는 상관관계를 가지는 것으로 나타났다(Table 3). 이외에도 범주형 자료에서는 부당경량아(point biserial coefficient=0.299, *P*=0.0487), 지속성 폐동맥고혈압(coefficient=0.611, *P*<0.001)이 기계환기 기간과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이에 재태주수, 출생체중, 1분 및 5분 아프가점수, 지속성 폐동맥고

Table 1. Demographics of Study Population

Parameters	Initiation of intubation & MV		P-value
	Early intubated group ≤24hr after birth (n=21)	Late intubated group >24hr after birth (n=23)	
Gestational age (week)	36 ⁺⁴ ±3 ⁺³	37 ⁺⁶ ±1 ⁺⁵	0.105
Birth weight (kg)	2.60±0.85	3.19±0.59	0.010
AS 1 min	4.6±2.2	6.2±1.6	0.010
AS 5 min	6.7±1.8	7.7±1.2	0.036
Female	13 (61.9)	10 (43.4)	0.222
C/S	12 (57.1)	14 (60.8)	0.802
PROM	6 (28.5)	3 (13.0)	0.202
Preeclampsia	0 (0)	1 (4.3)	0.334
SGA	9 (42.8)	4 (17.3)	0.064
Containing organ (No.)	6 (28.5)	3 (13.0)	0.202
Associated anomaly	10 (47.6)	11 (47.8)	0.989
CHD	10 (47.6)	2 (8.69)	0.004
PPHN	5 (23.8)	1 (4.3)	0.060
Sac size on X-ray/birth weight (cm/kg)	3.42±1.3	2.69±0.6	0.710
Height of thoracic cage/birth weight (cm/kg)	2.53±0.9	2.03±0.3	0.020

Abbreviations: AS, apgar score; C/S, cesarean section; PROM, premature rupture of membrane; SGA, small for gestational age; CHD, congenital heart disease; PPHN, persistent pulmonary hypertension

혈압 여부, 부당경량아 여부 및 흉곽의 높이를 고려하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 지속성폐동맥고혈압(estimated difference=113.5, 95% CI 70.3-156.7)과 부당경량아로의 출생(estimated difference=39.6, 95% CI 7.1-72.1)이 기계환기 기간에 영향을 미치는 독립적인 요인이 됨을 확인하였다.

고찰

지난 수십 년간 배꼽류를 산전 진단 기술의 향상과 신생아 중환자실에서의 관리의 질향상 및 적절한 수술 시기의 결정과 수술기법의 도입 등이 신생아 중환자실에서의 사망률 감소에 기여하였다. 하지만 배꼽류를 가지고 출생한 신생아의 신생아 중환자실에서의 치료 및 관리의 어려움은 여전히 남아있고 최대 20%까지의 높은 사망률을 보이고 있어 다학제적 접근과 논의가 필요한 상태이다.⁷

배꼽류의 크기, 수술 전 발생한 배꼽류 주머니의 파열로 인한 내부 장기의 노출, 지연된 치료, 부당경량아 출생, 동반된 기형이나 증후군, 동반된 염색체의 이상 등이 배꼽류의 높은 사망률에 영향을 끼치는 위험인자들로 알려져 있고, 특히 출생 당시의 호흡부전 발

Table 2. Clinical Courses of Study Population

Parameters	Initiation of intubation & MV		P-value
	Early intubated group ≤24hr after birth (n=21)	Late intubated group >24hr after birth (n=23)	
Timing of operation after birth (day)	63.1(±103.9)	239.2 (±248.2)	0.022
TPN administration (day)	48.0 (±67.3)	11.0 (±10.2)	0.013
Achievement of full enteral feeding (day)	28.3 (±31.0)	11.9 (±10.2)	0.019
NICU stay (day)	73.8 (±94.5)	21.2 (±22.9)	0.013
Invasive ventilator support (day)	45.8 (±88.3)	5.2 (±16.7)	0.036
TPN induced cholestasis	3 (14.2)	0 (0)	0.060
Culture proven sepsis	3 (14.2)	1 (4.3)	0.252
Mortality	8 (38.0)	1 (4.3)	0.006

Abbreviation: TPN, total parenteral nutrition

Table 3. Continuous Variables Related to the Duration of Ventilator Support

	Spearman's ρ	P-value
Gestational age (week)	-0.3749	0.012
Weight (kg)	-0.4569	0.002
AS 1min	-0.3927	0.008
AS 5min	-0.3907	0.009
Mean height of thoracic cage/birth weight (cm/kg)	0.3304	0.029

Abbreviation: AS, apgar score

생 여부가 배꼽류를 가지고 출생한 신생아의 사망률을 높일 수 있는 독립적인 요인으로 알려져 있다.⁸⁻¹² 또한 거대 배꼽류를 가지고 출생한 환아들에서 장기간의 침습적인 기계환기 및 호흡보조를 필요로 하는 경우가 많은 것으로 보고되고 있고 이는 동반된 폐동맥고혈압이나 기관지 연화증, 위식도 역류, 반복되는 호흡기계 감염 등과 함께 예후에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁸

몇몇 연구들에 따르면 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 측정된 폐의 용적이 같은 주수의 정상적으로 태어난 신생아에 비해 적은 것으로 나타나 배꼽류가 태아의 폐형성에 영향을 끼친다는 보고가 있었다.¹⁹⁻²³ 그러나 아직까지 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 호흡부전의 발생과 장기화된 기계환기와 관련된 정확한 기전은 뚜렷하게 밝혀지지 않은 상태이다. 본 연구에서 기계환기의 기간과 관련된 인자들을 분석하였을 때, 부당경량아로의 출생과 지속성폐동맥고혈압의 발생이 의미 있는 관련 인자로 나타났다. 이는 폐동맥 고혈압이 기계환기의 장기화와 높은 사망률의 독립적인 요인이 된다는 지금까지의 보고와도 일치하였다.²⁴

본 연구에서 출생 24시간 이내에 기계환기를 시작한 환아와 24 시간을 넘겨서 기계환기를 시작한 환아들 간에 배꼽류 크기의 차이는 없었다. 또한 배꼽류를 가지고 출생한 환아들의 흉곽이 위아래로 길고 폭은 좁은 양상으로 보이는 경우가 많아 이를 측정할 결과 조기에 기계환기를 시작한 군에서 체중 당 흉강의 높이가 높은 것으로 나타났으나, 체중 당 흉강의 높이와 기계환기 기간은 단계적 회귀분석(stepwise regression)에서는 상관성을 보이지 못하였다.⁴ 이는 가슴 엑스선 검사를 토대로 흉강의 높이를 측정하고, 배꼽류의 크기를 측정했다는 점에서 정확도가 떨어질 수 있는 한계점이 있는 접근이었기에, 향후 보다 정확한 측정 방법을 사용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구는 단일 기관의 의무 기록 리뷰를 통한 후향적 연구로 대상 환아의 수가 44명으로 비교적 적었다는 제한점이 있다. 출생 24시간을 기준으로 기계환기를 시작한 군과 시작하지 않은 군으로 나누어 연구를 진행하였으나, 출생 24시간 이내에 기계환기를 시작한 집단 안에서도 다양한 원인과 다양한 정도의 호흡부전을 보여 이에 대한 고려가 이루어지지 않은 점도 있다.

본 연구에서는 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 출생 첫날부터 침습적인 기계환기가 필요할 경우 기계환기 기간과 재원기간이 길어지고 사망률 또한 높아지는 것으로 나타났다. 장기적인 기계환기와 관련된 인자로는 부당경량아와 지속성 폐동맥고혈압이 있었다. 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 폐동맥고혈압을 조기에 진단하고 출생 초기에 발생하는 호흡부전과 같은 질환의 경과에 주의를 기울일 필요가 있을 것이다. 또한 사망률을 낮추기 위하여 배꼽류를 가지고 출생한 신생아에서 호흡부전의 발생기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

References

- 1) Benjamin B, Wilson GN. Anomalies associated with gastroschisis and omphalocele: analysis of 2825 cases from the Texas Birth Defects Registry. *J Pediatr Surg* 2014;49:514-9.
- 2) Biard JM, Wilson RD, Johnson MP, Hedrick HL, Schwarz U, Flake AW, et al. Prenatally diagnosed giant omphaloceles: short- and long-term outcomes. *Prenat Diagn* 2004;24:434-9.
- 3) Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:164-72.
- 4) Hershenson MB, Brouillette RT, Klemka L, Raffensperger JD, Poznanski AK, Hunt CE. Respiratory insufficiency in newborns with abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 1985;20:348-53.
- 5) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- 6) Tassin M, Descriaud C, Elie C, Houfflin Debarge V, Dumez Y, Perrotin F, et al. Omphalocele in the first trimester: prediction of perinatal outcome. *Prenat Diagn* 2013;33:497-501.
- 7) Corey KM, Hornik CP, Laughon MM, McHutchison K, Clark RH, Smith PB. Frequency of anomalies and hospital outcomes in infants with gastroschisis and omphalocele. *Early Hum Dev* 2014;90:421-4.
- 8) Edwards EA, Broome S, Green S, Douglas C, McCall E, Nuthall G, et al. Long-term respiratory support in children with giant omphalocele. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:94-8.
- 9) Ein SH, Rubin SZ. Gastroschisis: primary closure or Silon pouch. *J Pediatr Surg* 1980;15:549-52.
- 10) Frolov P, Alali J, Klein MD. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: a review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2010;26:1135-48.
- 11) Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B, Weber PG. Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int* 2008;24:167-73.
- 12) Islam S. Clinical care outcomes in abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:305-10.
- 13) Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am* 2013;93:1255-67.
- 14) Kitchanan S, Patole SK, Muller R, Whitehall JS. Neonatal outcome of gastroschisis and exomphalos: a 10-year review. *J Paediatr Child Health* 2000;36:428-30.
- 15) Mann S, Blinman TA, Douglas Wilson R. Prenatal and postnatal management of omphalocele. *Prenat Diagn* 2008;28:626-32.
- 16) McNair C, Hawes J, Urquhart H. Caring for the newborn with an omphalocele. *Neonatal Netw* 2006;25:319-27.
- 17) Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Humblot A, Rousseau V, Revillon Y, Hubert P. Neonatal care in patients with giant omphalocele: arduous management but favorable outcomes. *J Pediatr Surg* 2010;45:1727-33.
- 18) Panitch HB. Pulmonary complications of abdominal wall defects. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:11-7.
- 19) Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisis): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet* 2001;44:201-8.
- 20) Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1280-5.
- 21) Towne BH, Peters G, Chang JH. The problem of "giant" omphalocele. *J Pediatr Surg* 1980;15:543-8.
- 22) Tsakayannis DE, Zurakowski D, Lillehei CW. Respiratory insufficiency at birth: a predictor of mortality for infants with omphalocele. *J Pediatr Surg* 1996;31:1088-90; discussion 90-1.
- 23) Danzer E, Victoria T, Bebbington MW, Siegle J, Rintoul NE, Johnson MP, et al. Fetal MRI-calculated total lung volumes in the prediction of short-term outcome in giant omphalocele: preliminary findings. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:248-53.
- 24) Partridge EA, Hanna BD, Panitch HB, Rintoul NE, Peranteau WH, Flake AW, et al. Pulmonary hypertension in giant omphalocele infants. *J Pediatr Surg* 2014;49:1767-70.