



Serious Necrotizing Enterocolitis in a Neonate Treated with Octreotide for Congenital Chylothorax

Min Jeong Jo, MD,
Do-Hyun Kim, MD, PhD,
Hee Sup Kim, MD, PhD

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

The somatostatin analog octreotide has recently been introduced in the treatment of infants with chylothorax. The safety profile of octreotide has not been fully evaluated. Octreotide reduces the splanchnic blood flow in a dose-dependent manner, affecting the entire gastrointestinal tract. Some concern has been recently raised regarding the potential implications of this effect in the development of necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for congenital hyperinsulinism or chylothorax. To our knowledge, there is no case report linking the use of octreotide with necrotizing enterocolitis in Korea. We report a case of serious necrotizing enterocolitis in a neonate treated with octreotide for congenital idiopathic chylothorax.

Key Words: Octreotide, Enterocolitis, necrotizing, Chylothorax, Newborn

서론

선천성 유미흉(congenital chylothorax)은 림프관의 손상 및 발달 이상 등의 이유로 흉강에 림프액이 고이는 질환으로, 태아 및 신생아 흉막삼출의 가장 흔한 원인이다. 유미흉의 출생 후 보존적 치료로는 금식 및 총정맥영양, 흉강천자 및 흉관삽관, medium-chain triglyceride (MCT) 분유 식이가 자주 사용되며 최근에는 octreotide 치료도 그 효과를 인정받고 있다. 내과적 치료에도 반응하지 않으면 흉관 결찰, 흉막유착, 흉막-복막 단락술, 흉막 절제 등 수술적 치료를 고려하게 된다.¹

Octreotide는 somatostatin의 합성유도체로 신생아에서 고인슐린혈증의 치료로 흔히 쓰였던 약제이다. 1990년에 성인에서 수술 후 합병증으로 생긴 유미흉에 사용하기 시작하였고,² 소아에서는 2000년에 선천성 유미흉의 치료로서 제안되었으며, 2003년에 처음으로 신생아에서 치료한 예가 발표되었다.³ Octreotide의 작용기전은 정확하게 알려져 있지는 않으나 somatostatin 수용체에 직접적으로 작용하여 serotonin을 포함한 몇몇 뇌하수체 호르몬과 위장관계 호르몬을 감소시킨다고 알려져 있다. 장에서는 장상피세포의 흡수 수용체를 활성화시켜 장내 수분 흡수를 증가시키고, 채장과 위액은 감소시켜 장내 잔류 시간을 증가시킨다. 또한 장관계 소동맥의 저항을 증가시켜 위장관계 혈류를 감소시키고 결국 림프액을 감소시키는 것으로 추정된다.⁴ Octreotide의 부작용으로는 혈당 조절장애, 고빌리루빈혈증, 복통 및 설사 등이 있으며 장기적으로는 일시적인 간기능장애, 담석증이 나타날 수 있다.^{5,6} 신생아에서 octreotide를 사용하는 경우 특이적으로 저혈압이 나타날 수 있고, 괴사성 장염도 드물게 보고되고 있으나⁷⁻¹¹ 국내에서는 아직까지 신생아에서 선천성 유미흉 치료로 octreotide 사용 시 괴사성 장염 발생에 대하여 보고된 바가 없다. 이에 본 저자들은 미숙아라는 점 외에 다른 괴사성 장염의 위험요인이 없었던 신생아에서 선천성 유미흉 치료로 octreotide를 사용한 후 발생한 중증 괴사성 장염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received: 20 September 2019

Revised: 21 October 2019

Accepted: 26 October 2019

Correspondence to

Do-Hyun Kim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7184

Fax: +82-31-961-7182

E-mail: dayeong1@hanmail.net

Copyright© 2019 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.

증례

재태 주수 32주 1일(출생 1주 전)에 시행한 산전 초음파상 우측 흉막삼출이 있어 32주 6일에 태아 흉수천자를 시행하여 70 mL가 배액되었으나, 2일 후 흉수천자 전과 비슷한 정도로 흉막액이 증가하여 재태 주수 33주 1일에 응급 제왕절개로 출생하였다. 분만 당시 1분 및 5분 아프가 점수는 각각 6점, 8점이었으며 신체 계측상 체중 2,612 g (98백분위수), 신장 46.0 cm (88백분위수), 두위 32.6 cm (97백분위수)였다. 신체 진찰상 안면부 기형 소견은 보이지 않았으며 식상경, 손발부종, 누두홍, 만곡증 등의 사지의 기형 소견도 동반되지 않았다. 산모는 33세의 산과력 0-0-0-0의 초산모로 과거력상 특이 병력 및 약물 복용력은 없었으며 산전 기형아 검사에서 이상 소견은 없었다.

신생아 중환자실 입원 후 호흡곤란, 우측 폐음의 감소를 보여 흉관 삽입 및 인공환기를 시작하였으며, 흉부 방사선 사진상 우측 흉막삼출을 확인하였다(Fig. 1). 정맥혈 가스분석검사상 pH 7.182, pCO₂ 64.3 mmHg, pO₂ 31.8 mmHg, HCO₃⁻ 23.6

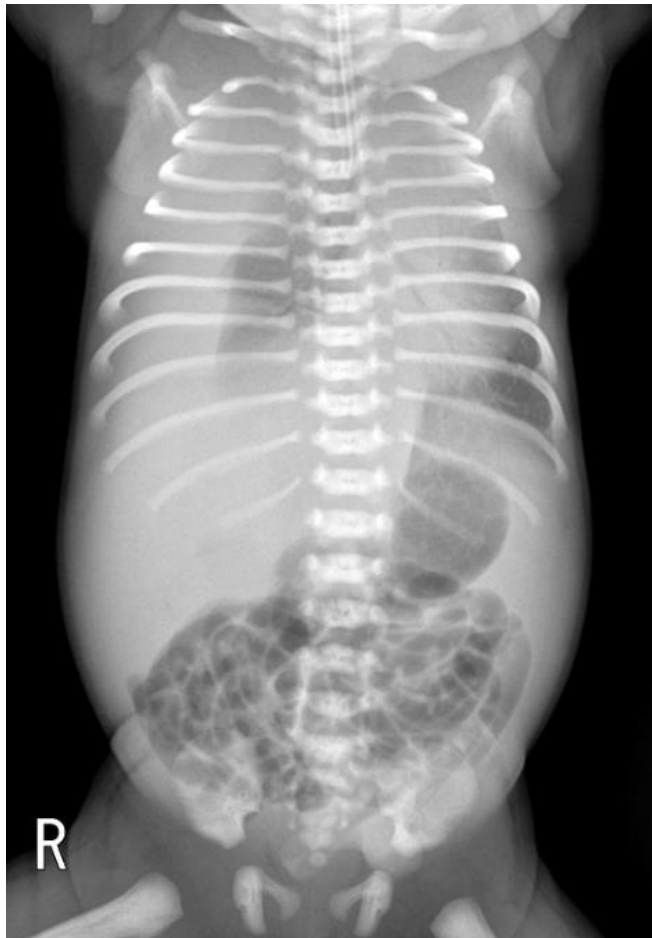


Fig. 1. The initial infantogram showed massive right pleural effusion.

mmol/L, base excess -4.8 mmol/L로 호흡성 산증을 보였으며, 흉막액 검사상 흉수/혈청 단백의 비가 0.7, 혈청-흉수 albumin 차이가 0.7 g/dL, 중성지방 <9 mg/dL로 삼출액(exudate)으로 확인되었다. 흉관으로 총 127 mL의 맑은 담황색의 흉수가 배액되었고 배양검사서 세균은 동정되지 않았다(Table 1). 선천 감염을 의심하여 시행한 *Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpesvirus* 모두 음성이었으며, 혈액 배양검사상 세균은 자라지 않았다. 환아는 안면부, 사지의 기형 소견은 보이지 않았으며 심장 초음파, 복부 초음파에서 이상 소견이 없어 Down 증후군, Turner 증후군, Noonan 증후군 등의 염색체 및 유전자 이상을 배제하였다.

제2병일째 호흡 및 전신 상태가 안정되어 기계환기 이탈 및 수유를 시도하였다. 수유 다음날인 제3병일째 흉관으로 다시 우윳빛 액체 21 mL가 배액되고 흉막액 검사상 pH 6.6, 백혈구 420/mm³ (림프구 77%), 중성지방 127 mg/dL로 측정되어 유미흉으로 진단하였다. 금식 및 총정맥영양을 시작하였으며 제4병일째부터 octreotide를 0.5 µg/kg/hr로 정맥 투여하기 시작하였다. 매일 1 µg/kg/hr씩 증량하여 제13병일째부터 전원 시까지 10 µg/kg/hr의 최대 용량으로 투여하였다. 제6병일째부터 유미가 배액되지 않아 제11병일째 MCT 분유 수유를 시작하였고 배액량의 증가가 없어 제14병일째 총정맥영양을 중단하고 흉관을 제거하였다.

제17병일째 비위관 출혈과 복부팽만이 발생하고 소변량이 감소하였다. 당시 활력 징후는 혈압 75/50 mmHg, 맥박수 160 회/분, 호흡 63회/분, 체온 36.4℃, 산소포화도 99%였다. 혈액 검사상 백혈구 수 12,320/mm³ (중성구 73.7%, 림프구 15.7%,

Table 1. Laboratory Data after Admission

	HD 1	HD 3
Blood chemistry		
Total protein (g/dL)	3.5	3.6
Albumin (g/dL)	2.7	2.7
Pleural effusion study		
Color	Yellow	Milky
RBC (/mm ³)	1,120	68
WBC (/mm ³)	7500	420
Neutrophil (%)	2	-
Lymphocyte (%)	98	77
Protein (g/dL)	2.6	2.6
Albumin (g/dL)	2.0	2.0
Triglyceride (mg/dL)	<9	127
Culture	No growth	No growth

Abbreviations: HD, hospital day; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

단핵구 9.4%), 혈색소 16.0 g/dL, 혈소판 329,000/mm³, C-반응단백 0.82 mg/dL (정상 0.5 미만)였고, 정맥혈 가스분석검사상 pH 7.282, pCO₂ 40.0 mmHg, pO₂ 45.3 mmHg, HCO₃⁻ 18.5 mmol/L, base excess -8.3 mmol/L로 대사성 산증을 보였다. Infantogram 및 복부 초음파에서 간문맥 공기 및 장벽 공기증이 관찰되어 괴사성 장염(Bell's stage IIB)을 의심하여 octreotide 투여를 즉시 중단하고 항생제를 투여하였다(Fig. 2). 이후 수술적 치료의 필요성으로 상급 병원으로 전원하였다.

전원 직후 응급 시험적 개복술을 시행한 결과 소장 전반에 걸쳐 괴사가 관찰되었고 천공은 없어 장 절제 없이 회장루(ileostomy)를 시행하였다(Fig. 3). 수술 이후 식이를 진행하며 경과 관찰 중 괴사성 장염이 재발하여 보호자 요청에 의한 재수술을 위하여 타 상급병원으로 전원되었다. 전원 후 개복술을 시행하였고 말단 회장에 천공 소견 및 오른창자급이에 협착 소견을 보여 절제한 후 문합술 및 회장루를 시행하였다. 이후 식이를 점차 증량하였고, 수술 30일째 회장루를 가진 상태로 소아청소년과 및 소아외과 외래에서 추적관찰을 하기로 하고 퇴원하였다.

고찰

본 증례는 선천성 유미흉으로 진단된 신생아에서 octreotide 사용 후 발생한 중증 괴사성 장염의 국내 첫 보고이다. 선천성 유미흉은 신생아 시기 흉막삼출의 가장 흔한 원인으로, 미세림프관의 확장과 미세림프관과 주림프관의 융합부전, 이로 인한 압력 증가와 림프액의 유출로 흉관과 흉강 사이에 누공이 생겨 림프액이 흉강에 고이는 질환이다.¹² 호흡곤란, 청색증, 빈맥, 저혈압, 저체온 등과 같은 임상증상이 출생 당시 약 50%에서 생후 1주 이내에 대부분에서 나타난다. 선천성 유미흉의 치료로 이

용되는 octreotide의 주입 방법, 용량 및 사용 기간은 아직 정립되어 있지 않으며, 이전에 발표된 여러 증례에서는 정맥주사로 0.5-3.5 µg/kg/hr로 시작하여 5-10 µg/kg/hr까지 증량하였고 사용 기간은 5-20일이었다.^{5,12,13} Octreotide는 기존에 diazoxide에 반응하지 않는 선천성 고인슐린혈증에 주로 사용되었으며, 용량은 보통 피하주사로 1-2 µg/kg/day로 시작하여 20-40 µg/kg/day까지 증량시킨다.¹⁴

신생아에서 octreotide를 사용하는 경우 괴사성 장염과 같은 중증 부작용이 드물게 보고되고 있다. 괴사성 장염은 신생아기에 발생하는 가장 흔한 응급 소화기 질환으로서 장의 점막 또는 전층의 괴사가 나타난다. 신생아 중환자 치료의 발달에도 불구하고 괴사성 장염의 사망률은 감소하지 않았고 장천공이 발생



Fig. 3. Intraoperative findings were consistent with necrotizing enterocolitis involving extensive areas of jejunum, ileum, and colon.

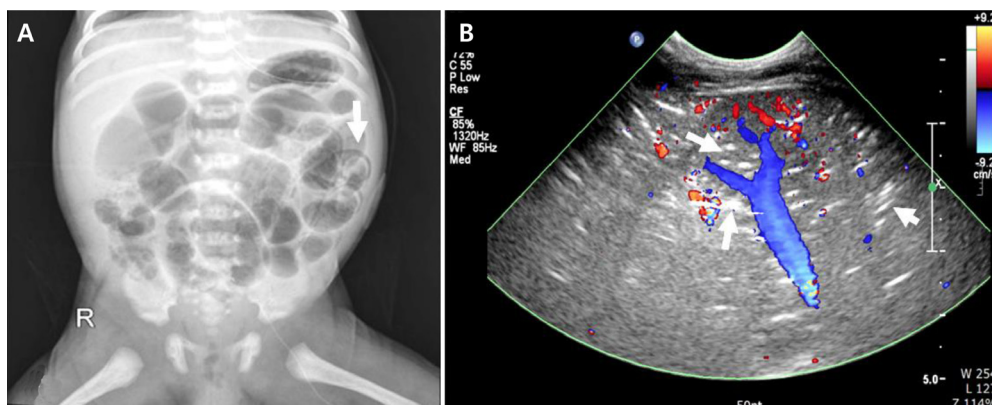


Fig. 2. Infantogram (A) and abdominal ultrasonography (B) showed the findings consistent with necrotizing enterocolitis. Notable features include generalized bowel loop distension, pneumatosis coli (A, arrow), and portal venous air (B, arrows).

하였을 경우 사망률은 30-50%에 이른다.¹⁵ 흔히 알려진 위험 인자로는 미숙아, 저산소증, 빠른 수유 등이 있으며, 세균 감염, 제대혈관의 카테터 삽입, 호흡기계 이상 및 선천성 심장병 등도 발병률을 증가시킬 수 있는 요인으로 알려졌다.^{16,17} 미숙아에서 발생하는 괴사성 장염의 발생기전은 장 운동 감소 및 미숙한 혈관 내피세포의 산화질소(nitric oxide, NO) 합성 효소의 활성 저하로 NO 생성이 감소되어 장의 허혈성 손상이 진행하여 발생한다. 이에 반하여 만삭아에서 발생하는 괴사성 장염은 장관의 혈류 감소와 밀접한 관련이 있으며 선천성 심질환, 최근의 심장우회로 수술, 저산소성 허혈성 손상, 적혈구증가증 등이 위험요인으로 알려져 있다.¹⁸

선천성 고인슐린혈증 및 유미흉의 치료로 사용되는 octreotide는 복강동맥(celiac artery), 위/아래 창자간막동맥(superior/inferior mesenteric artery)의 혈류를 감소시키기 때문에 최근에 괴사성 장염의 발생에 대한 우려가 제기되고 있다. 특히 선천성 고인슐린혈증의 경우 octreotide 치료로 인한 괴사성 장염의 발생은 비교적 많이 알려졌다.⁷⁻¹⁰ Austin 등⁷에 따르면 만삭아에서 선천성 고인슐린혈증의 치료로 octreotide를 피하로 최대 27 µg/kg/day로 투여한 후, 투여 8일째 괴사성 장염이 발생하여 장 절제 수술을 시행하였다. Reck-Burneo 등⁸도 만삭아에서 비슷한 증례를 보고하였으며, Laje 등⁹은 만삭아에서 고인슐린혈증의 치료로 octreotide를 피내로 최대 15-20 µg/kg/day로 투여하였고, 투여 3-15일 이후 괴사성 장염이 발생한 4예를 보고하였다. 최근에 Hawkes 등¹⁰에 따르면 diazoxide 투여 및 췌장 절제술 시행 후에도 고인슐린혈증이 조절되지 않은 만삭아에서 octreotide를 8 µg/kg/day로 2개월간 투여한 후 괴사성 장염이 발생하였다. 이 용량은 기존의 유사한 증례⁷⁻⁹에서 투여된 octreotide의 용량인 최대 15-27 µg/kg/day보다 상대적으로 매

우 적은 양이었다.

신생아에서 수술 후 합병증으로 생긴 유미흉의 치료로 octreotide를 사용한 후 괴사성 장염이 발생한 증례는 드물게 보고되고 있으나 선천성 특발성 유미흉의 치료 후 괴사성 장염이 발생한 증례는 국내에서 보고된 바 없다. Mohseni-Bod 등¹¹에 따르면 만삭아에서 심장 도관술 중 발생한 심장천공으로 응급 수술을 시행한 후 발생한 유미흉의 치료로 octreotide를 정맥 내로 2 µg/kg/hr로 시작하여 4 µg/kg/hr까지 투여하였고, 투여 72시간 후 괴사성 장염이 발생하였다. 즉시 octreotide 투여를 중단하고 항생제를 투여하였으며 수술적 치료 없이 생후 2개월경 합병증 없이 퇴원하였다. 본 증례에서는 다른 괴사성 장염의 위험요인이 없었던 재태 주수 33주 1일의 후기 조산아에 가까운 신생아에서 선천성 특발성 유미흉을 치료하기 위하여 octreotide를 생후 4일째부터 투여하였고, 용량을 점차적으로 증량하여 최대 10 µg/kg/hr로 생후 17일째까지 투여한 후 괴사성 장염(Bell's stage IIb)이 발생하였다. 이후 장천공이 동반되어 장 절제술을 받았고 생후 3개월경 후유증 없이 퇴원하였다. 본 증례를 포함한 기존에 보고된 octreotide 사용 후 발생한 괴사성 장염의 증례에서 octreotide의 주입 방법, 용량, 사용 기간, 결과는 Table 2와 같다.

아직까지 소규모 단일기관 증례 보고 외에 대조군을 이용한 대규모 연구가 없으므로 octreotide와 괴사성 장염 발생의 인과 관계를 단정지을 수는 없다. 하지만 비슷한 증례가 지속적으로 보고되고 있으며, octreotide의 작용기전을 고려하였을 때 그 인과 관계는 충분히 가능하다. 또한 괴사성 장염의 가장 큰 위험인자는 극소 저체중 출생아를 중심으로 한 미숙아인데 본 증례에서는 출생 체중 2,612 g, 재태 주수 33주 1일로 출생한 환아였고, 대부분의 증례에서는 괴사성 장염이 만삭아에서 보고되

Table 2. Summary of Cases of Octreotide Associated Necrotizing Enterocolitis

Authors (ref ^a)	Gestational age	Diagnosis	Age at octreotide start	Maximum octreotide dose	Route	Duration	Findings at surgery	Outcome
Mohseni-Bod et al. (2004) ¹¹	-	Chylothorax	20 days	4 µg/kg/hr	IV	3 days	No surgery	Discharged
Austin et al. (2008) ⁷	38 weeks	HI	4 days	27 µg/kg/day	SQ	8 days	Necrotic TC	Discharged
Reck-Burneo et al. (2008) ⁸	Full term	HI	20 days	15 µg/kg/day	SQ	3 days	Necrotic SB and colon	Discharged
Laje et al. (2010) ⁹	Full term	HI	16 days	20 µg/kg/day	SQ	15 days	Necrotic SB and colon	Death
	Full term	HI	19 days	20 µg/kg/day	SQ	2 days	No surgery	Discharged
	Full term	HI	20 days	15 µg/kg/day	SQ	3 days	Necrotic SB and colon	Discharged
	Full term	HI	-	15 µg/kg/day	SQ	-	No surgery	Discharged
Hawkes et al. (2016) ¹⁰	38 weeks	HI	2 months	8 µg/kg/day	SQ	2 months	Necrotic SB and colon	Death
Our case	33+1 weeks	Chylothorax	4 days	10 µg/kg/hr	IV	14 days	Necrotic SB and colon	Discharged

Abbreviations: IV, intravenously; HI, hyperinsulinism; SQ, subcutaneously; TC, transverse colon; SB, small bowel.

^aCases of octreotide-associated necrotizing enterocolitis.

고 있어 octreotide가 피사성 장염 발생의 위험인자가 될 수 있음을 배제할 수 없다. 또한 octreotide의 용량과 피사성 장염 발생의 상관 관계에 관한 증거는 없지만 본 증례에서 선천성 유미홍의 치료로 사용된 octreotide 용량(10 µg/kg/hr)을 기존에 발표된 증례^{5,12,13}의 최대 용량으로 사용하였고, 비교적 이른 시기(생후 4일)에 시작하여 14일 동안 투여하였다는 점이 위험인자로 작용되었을 가능성도 있다. 또한 위에서 기술한 Hawkes 등¹⁰이 보고한 증례에서는 상대적으로 저용량의 octreotide를 2개월 간의 긴 기간 투여 후 피사성 장염이 발생한 점을 고려하면 octreotide의 총량과의 관련성도 배제할 수 없다.

반면에 2016년에 Martini 등¹⁹은 재태 주수 25주, 출생 체중 734 g의 초극소 저체중 출생아에서 장천공을 동반한 피사성 장염의 치료로 저용량의 octreotide (1-2 µg/kg/day)를 62일간 사용한 후 호전된 증례를 발표하였다. 이는 octreotide가 위장관계 혈류를 감소시켜 장의 염증 반응을 억제하기 때문으로 보여지며 이전에 보고된 내용과 상이한 결과이다. 따라서 octreotide가 환자의 상태에 따라 피사성 장염의 원인이 될 수도 있지만 치료제로도 고려될 수 있으므로 약물 사용시 위험성과 이점을 따져 적절하게 투여해야 한다.

Octreotide는 신생아 유미홍에 대한 효과적인 치료제로 많이 사용되고 있으나 그 사용에 대한 정확한 가이드라인이 정립되어 있지 않다. Octreotide 사용 시 피사성 장염과 같은 중증 부작용의 가능성이 드물지만 보고되고 있으므로 천천히 증량하고 최소한의 효과적인 용량을 단기간 동안 사용하기를 권고하며, 특히 피사성 장염의 발생을 적극적으로 모니터링해야 한다. 또한 피사성 장염의 다른 위험인자가 있는 경우 octreotide를 더욱 주의하여 사용해야 하며, 피사성 장염의 발생 위험을 감소시킨다고 알려진 모유 수유를 적극 권장해야 한다. 이와 함께 신생아에서 octreotide 투여 방법에 대한 적절한 가이드라인을 정립하기 위한 추가적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Valentine VG, Raffin TA. The management of chylothorax. *Chest* 1992; 102:586-91.
- 2) Ulibarri JJ, Sanz Y, Fuentes C, Mancha A, Aramendia M, Sánchez S. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990;336:258.
- 3) Au M, Weber TR, Fleming RE. Successful use of somatostatin in a case of neonatal chylothorax. *J Pediatr Surg* 2003;38:1106-7.
- 4) Yin R, Zhang R, Wang J, Yuan L, Hu L, Jiang S, et al. Effects of somatostatin/octreotide treatment in neonates with congenital chylothorax. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7594.
- 5) Rasiah SV, Oei J, Lui K. Octreotide in the treatment of congenital chylothorax. *J paediatr Child Health* 2004;40:585-8.
- 6) Lam JC, Aters S, Tobias JD. Initial experience with octreotide in the pediatric population. *Am J Ther* 2001;8:409-15.
- 7) Austin JD, Hofman P, Anderson BJ. Life-threatening hyperkalemia following partial pancreatectomy for neonatal hyperinsulinism. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:e17-9.
- 8) Reck-Burneo CA, Parekh A, Velcek FT. Is octreotide a risk factor in necrotizing enterocolitis? *J pediatr Surg* 2008;43:1209-10.
- 9) Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 2010;11:142-7.
- 10) Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD. Late presentation of fulminant necrotizing enterocolitis in a child with hyperinsulinism on octreotide therapy. *Horm Res Paediatr* 2016;86:131-6.
- 11) Mohseni-Bod H, Macrae D, Slavik Z. Somatostatin analog (octreotide) in management of neonatal postoperative chylothorax: is it safe? *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:356-7.
- 12) Sivasli E, Dogru D, Aslan AT, Yurdakok M, Tekinalp G. Spontaneous neonatal chylothorax treated with octreotide in Turkey: a case report. *J Perinatol* 2004;24:261-2.
- 13) Paget-Brown A, Kattwinkel J, Rodgers BM, Michalsky MP. The use of octreotide to treat congenital chylothorax. *J Pediatr Surg* 2006;41:845-7.
- 14) Demirbilek H, Shah P, Arya VB, Hinchey L, Flanagan SE, Ellard S, et al. Long-term follow-up of children With congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3660-7.
- 15) Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2008;17:98-109.
- 16) Martinez-Tallo E, Claure N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997;71:292-8.
- 17) Abbo O, Harper L, Michel JL, Ramful D, Breden A, Sauvat F. Necrotizing enterocolitis in full term neonates: is there always an underlying cause? *J Neonatal Surg* 2013;2:29.
- 18) Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003;38:1039-42.
- 19) Martini S, Aceti A, Lima M, Maffi M, Faldella G, Corvaglia L. Octreotide in a critically ill extremely preterm infant with perforated necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2016;138:e20160467.