

출생체중 500 g 미만의 태아영아 치료성적 및 치료의 실제

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과, 삼성제일병원 소아과*, 강북삼성병원 소아과†, 인제대학교 의과대학 일산백병원 소아과‡, 분당서울대학교병원 소아과§, 순천향대학교 의과대학 부천병원 소아과||, 포천중문의과대학교 강남차병원 소아과¶

장윤실 · 김유진 · 구수현 · 이장훈 · 황종희† · 최창원§
심재원† · 김성신|| · 고선영* · 이은경¶ · 박원순

Outcomes and Management of Fetal Infants with Birth Weight Below 500 g at a Tertiary Center

Yun Sil Chang, M.D., Ph.D., Yu Jin Kim, M.D., Soo Hyun Koo, M.D.
Jang Hoon Lee, M.D., Jong Hee Hwang, M.D.‡, Chang Won Choi, M.D., Ph.D. §
Jae Won Shim, M.D., Ph.D.†, Sung Shin Kim, M.D. ||, Sun Young Ko, M.D., Ph.D.*
Eun Kyung Lee, M.D., Ph.D. ¶ and Won Soon Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Samsung Cheil Hospital, Kangbuk Samsung Hospital†, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Ilsan Paik Hospital‡, Inje University School of Medicine, Koyang; Seoul National University Bundang Hospital§, Seongnam4; Bucheon Hospital||, Soonchunhyang University, College of Medicine, Bucheon; Kangnam Cha Hospital¶, Pochon Cha University, Seoul, Korea*

Purpose : The purpose of this study was to report outcome of fetal infants with birth weight below 500 g known as lower limit of viability and to evaluate treatment characteristics and short-term morbidity of their survivors.

Methods : We retrospectively analyzed the medical records of all fetal infants with birth weight below 500 g who were delivered at Samsung Medical Center(SMC), or transferred to neonatal intensive care unit(NICU) of SMC within 24 hrs after birth between 1994 and 2004. Data for all interventions and morbidity outcome were analyzed for infants who were admitted to the NICU and were compared between NICU survivors and deaths.

Results : Among 53 infants with birth weights of 400 to 499 g who were born in SMC during the study period, 8(15.1%) infants were admitted to the NICU and one was transferred to NICU from other hospital. Overall, 4(44%) of 9 survived and were discharged from the NICU. The smallest infant who survived weighed 439 grams. The least gestational age was 23⁺³ among the survivors. Compared with NICU deaths, NICU survivors had larger gestational age(24⁺²±1⁺³ vs. 25⁺⁴±2⁺³) and birth weight(424±17 vs. 453±19)(P<0.05). Median survival duration of NICU deaths was 15 days. None of NICU survivors had severe IVH, but 3(75%) had laser therapy for retinopathy of prematurity and bronchopulmonary dysplasia, respectively.

Conclusion : Fetal infants with birth weight below 500 g known as lower limit of viability survived successfully. Study for their long-term follow-up will be needed to define our limit of viability and indication for their active resuscitation. (Korean J Pediatr 2005;48:939-945)

Key Words : Fetal infants, Viability, Survival rate

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(0405-SG00-0709-0011).

접수 : 2005년 5월 6일, 승인 : 2005년 7월 22일

책임저자 : 장윤실, 성균관대 삼성서울병원 소아과

Correspondence : Yun Sil Chang, M.D., Ph.D.

Tel : 02)3410-3528, 3539 Fax : 02)3410-0043

E-mail : yschang@smc.samsung.co.kr

서 론

최근 주산의학 및 신생아 집중치료술의 발달로 국내에서도 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아의 생존율이 괄목할

만하게 증가됨에 따라¹⁾ 신생아 집중치료의 주 대상이 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생 체중아 즉 초극소 미숙아(micro-premie)에 집중되는 경향을 보이기 시작하였다. 또한 일부 개별 신생아 집중치료실에서는 이들의 생존율을 각각 67.5%²⁾ 및 73%³⁾에서 75%⁴⁾로 보고하고 있어 개별 기관에 따라서는 구미 성적⁵⁾에 필적한 조건을 보이고 있다. 이와 같은 초극소 미숙아들의 생존율 증가와 더불어 국내에서도 과연 생존할 수 있는 한계가 어디까지인가에 대한 생존 한계 논란과 함께 이들의 소생술 적용 기준 마련에 대한 논의가 제기되고 있다^{6, 7)}. 현재 생존 한계 근처의 초극소 미숙아, 즉 태아영아(fetal newborn)의 생존 능력에 대한 정의를 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 생명의 징후인 심박동, 제대의 박동, 자발적 근육의 움직임이 있으면서 제태 연령 22주 또는 출생체중 500 g 을 넘는 경우라고 정의한 바 있으나⁸⁾ 생존한계에 다다른 태아영아의 소생술 적용 기준에 대해서는 다소나마 국가별 차이를 보이고 있는 실정이다⁹⁻¹¹⁾. 그러나 이러한 생존 한계에 도달하거나 그 미만인 태아영아의 치료와 더욱이 그 치료의 성공은 여러 가지 후유증에 대한 우려에도 불구하고 생존 한계 이상에 있는 수많은 초극소 미숙아들 치료 성적의 향상과 더불어, 나아가 이들의 예후, 즉 치료 후 삶의 질을 높일 수 있는 신생아 집중 치료의 전체적인 질적 향상으로 귀결된다는 데 그 중요한 의의를 찾을 수 있겠다. 따라서 본 연구에서는 비록 단일 기관의 성적이긴 하나 삼성서울병원 신생아 집중치료실에 입원했던 초극소 미숙아들 중 생존 한계인 출생체중 500 g 미만의 태아영아에 대한 치료성적을 알아보고 이들 중 성공적으로 치료하여 생존하였던 환아들의 단기 치료 성적 및 치료의 특징을 분석해 봄으로써 향후 생존 한계의 태아영아에 대한 소생술 적용 기준 마련 및 바람직한 치료 방향에 대하여 모색해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1994년 11월부터 2004년 12월까지 10년 동안 삼성서울병원 분만장에서 출생체중 500 g 미만 태아의 출산 분만기록을 모두 조사하였다. 이들을 사산아와 생존하여 신생아 집중치료실로 입원되었던 경우로 분류하여 모두 조사하였고 다른 병원에서 출생하여 생후 24시간 이내에 이송되어 본원 신생아 집중치료실에 입원되었던 환아들 중 출생체중이 500 g 미만이었던 태아영아 또한 모두 조사하였다.

이들의 제태기간은 산과기록을 근거로 하였고, 출생체중은 사산아의 경우 분만장에서, 생존하여 입원한 경우 신생아 집중치료실 입원 직후 측정된 몸무게로 근거하였다. 신생아 집중치료실에 입원한 출생체중 500 g 미만의 태아영아들의 경우, 생존의 정의는 퇴원기준에 따라 정상적으로 신생아 집중치료실을 퇴원함으로 정의하였다. 신생아 집중치료실의 퇴원 기준이란 몸무게가 1,800 g 이 넘고 보육기 밖에서도 체온 유지가 잘 되고, 정맥투여로 약물이나 수액이 필요치 않으며 경구 수유가 잘되어 하루

에 몸무게가 20 내지 30 g 이상 꾸준히 증가하는 경우로 하였다. 이들의 산모력은 산과 의무기록을 토대로 산전 및 분만 당시 상황을 조사하였다. 이들에게서 입원 연도, 제태기간, 출생체중에 따른 생존율을 각각 구하였고 사망한 경우 그 입원 일을 조사하였다. 또한 첫 일주간의 투여 수액량, 소변량, 불감수분 손실, 몸무게의 변화 및 주요 치료 및 합병증 등을 조사하였으며 신생아 집중치료실을 퇴원한 생존아들의 경우 투여된 칼로리, 총 정맥 영양 여부, 경관영양 여부 및 시기, 수유량, 도관삽입 종류 및 기간, 적용된 인공 환기기 종류 및 기간, 병원 감염 패혈증, 기타 감염증, 호흡기 합병증, 위장관계 합병증, 동맥관 개존증 및 결찰 수술여부, 기관지 폐 이형성증 여부, 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증, 미숙아 망막증 여부 및 레이저 수술 여부 등을 조사하였다. 모든 정보는 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다. 병원 감염 패혈증(nosocomial sepsis)의 정의로, 의증(suspected)이란 입원 3일 이후 임상적으로 패혈증의 증상이 있고, 혈액 검사상 백혈구 수의 증감 및 염증 반응 수치 증가가 있어 항생제를 사용했던 경우로 하였고, 확진(confirmed)이란 의증의 임상적 경과와 더불어 혈액배양검사서 균이 동정된 경우로 하였다. 기관지 폐 이형성증의 정의는 교정연령 36주에 정상 산소 포화도를 유지하기 위해 비강 카테터 이상의 보조적인 산소 투여를 필요로 하는 경우로 정의하였고 미숙아 망막증은 소아안과 전문의에 의한 안과적 검사로, 뇌실내 출혈과 뇌실주위 백질연화증은 소아방사선 전문의에 의한 두부 초음파 검사로 진단하였고 뇌실내 출혈은 Papile 등¹²⁾의 분류법에 따랐다. 1일 불감 수분 손실의 계산은 다음과 같이 하였다.

$$1일\ 불감\ 수분\ 손실량 = (24시간\ 동안의\ 총\ 수액\ 섭취량 - 24시간\ 동안의\ 총\ 소변량 - 체중\ 증가량) \div\ 당시의\ 체중$$

모든 데이터는 기본적으로 서술의 형태로 기술하였고 통계적 방법은 통계 프로그램인 SPSS 10.0을 사용하여 Mann-Whitney U test를 시행하였다.

결 과

삼성서울병원이 개원한 이래 10년간 출생체중 500 g 미만의 태아 출산 중 400 g 미만의 경우는 모두 사산아였고 생존의 징후가 있어 입원한 예는 없었다. 400 g에서 499 g으로 출산된 경우는 총 53례가 있었는데 이 중 사산아는 총 45명으로 84.9%였고 생존의 징후가 있어 신생아 집중치료실에 입원한 경우는 총 8명으로 15.1%였으며 그 외 1명이 원외에서 생후 24시간 이내에 전원되어 입원하였다. 따라서 신생아 집중치료실에서 입원하여 치료받았던 출생체중 500 g 미만의 태아영아는 총 9명이었다.

400 g에서 499 g 사이의 사산아들의 제태기간은 20⁺¹주에서 25⁺⁵주로서 이 중 22⁺¹주에서 22⁺⁵주 사이가 15명, 23⁺¹주에서 23⁺⁵주 사이가 3명, 24⁺¹주에서 24⁺⁵주 사이가 1명, 25⁺¹주에서 25⁺⁵주 사이가 1명이었다. 제태기간 23주 이상의 사산아 5명 중 4명은 자궁 내 태아 사망(fetal death in utero, FDIU)의 경우

였고 1명은 Edward 증후군으로 판명되어 임신종료(termination) 되었던 경우였다.

생존의 징후가 있어 입원하였던 총 9명은 모두 2000년 이후 출생되었으며 이들의 입원 연도 및 출생체중, 그리고 재태연령에 따른 생존 여부는 Table 1과 같다. 이들 중 4명인 44%가 신생아 집중치료실을 생존하여 퇴원하였다. 입원 연도, 재태연령, 출생체중이 증가할수록 생존율이 높아지는 경향을 보였고, 2004년에는 3명 중 2명이 생존하여 퇴원하여 66.7%의 생존율을 보였다. 입원한 출생체중 500 g 미만의 태아영아들의 출생 시 몸무게는 405 g에서 480 g이었고 재태연령 분포는 22⁺⁰주에서 26⁺⁵주까지였으며 이들 중 한명을 제외하고는 모두 여아들이었고 모두 제왕절개 분만으로 출산되었다. 이들 중 6명(67%)에서 산모에게 산전 스테로이드가 투여되었으며 6명(67%)이 부당 경량아였다. 생존아 중 최소 몸무게는 439 g(재태연령 26⁺⁴주)이었고 생존아의 최소 재태연령은 23⁺³주(출생체중 441 g)였다.

사망아들의 사망 시점 및 사망 원인은 Table 2와 같고, 이들 사망 시점의 중앙값은 15일이었으며 모두 생후 28일 이내에 사망하였다. 생존아들과 사망아들의 인구학적 특성을 비교해 보았을 때 사망아들은 생존아들에 비해 재태연령과 출생체중이 의미 있게 작았으나($P<0.05$) 성별, 단생아, 부당 경량아, 제왕절개 분만, 산전 스테로이드 투여 비율은 두 군간에 차이가 없었다(Table 3). 두 군간에 있어 첫 일주간의 치료적 특징(Table 4)에서는 첫날 수액 및 1주 평균한 일일 투여 수액량이 사망아들에서 많은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았고 1주 내의 최대 체중 감소량 역시 사망아들에서 적은 경향이 있었으나 의미

있는 차이는 없었다. 생존아 및 사망아 모두 100% 폐 표면 계면활성제를 사용하였으며 3기 이상의 뇌실내 출혈은 사망아 2명

Table 2. Timing and Cause of Deaths of Fetal Infants with Birth Weight below 500 g during NICU Stay

Length of stay (days)	Death (%)	Cause of deaths
0-7	2(40)	Severe RDS Grade 3 IVH with hyperkalemia
8-14	-	
15-21	2(40)	NEC, Fungal sepsis
22-28	1(25)	Cerebellar hemorrhage
28-	-	
Total	5(100)	

Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage, NEC, necrotizing enterocolitis

Table 3. Comparison of Demographic Characteristics of Fetal Infants between NICU Deaths and Survivors with Birth Weight below 500 g

	Deaths(n=5)	Survivors(n=4)
Birth weigh(g)	424±17(414-448)	453±19(439-480)*
Gestational age(week)	24 ^{+2±1+3} (22 ⁺⁰ -25 ⁺¹)	25 ^{+4±2+3} (23 ⁺³ -26 ⁺⁵)*
Male gender	1/5(25%)	0/4(0%)
Singleton	3/5(60%)	2/4(50%)
SGA	3/5(60%)	3/4(75%)
1-min Apgar <4	4/5(80%)	3/4(75%)
Delivered by caesarian	5/5(100%)	4/4(100%)
Antenatal steroid	3/5(60%)	2/4(50%)

* $P<0.05$, Abbreviation : SGA, small for gestational age

Table 1. NICU Survival Rates of Fetal Infants with Birth Weight below 500 g According to Year of Admission, Birth Weight and Gestational Age

	Admission	Survivors(%)
Year		
2000	1	1(100)
2001	1	0(0)
2002	2	0(0)
2003	2	1(50)
2004	3	2(67)
Total	9	4(44)
Birth weight(g)		
400-419	2	0(0)
420-439	3	1(33)
440-459	3	2(67)
460-479	-	-
480-499	1	1(100)
Total	9	4(44)
Gestational age(week)		
22 ⁺¹ -22 ⁺⁵	1	0(0)
23 ⁺¹ -23 ⁺⁵	1	1(100)
24 ⁺¹ -24 ⁺⁵	3	0(0)
25 ⁺¹ -25 ⁺⁵	1	0(0)
26 ⁺¹ -26 ⁺⁵	3	3(100)
Total	9	4(44)

Table 4. Comparison of Treatment Characteristics of Fetal Infants between NICU Deaths and Survivors with Birth Weight Below 500 g during 1st Week of NICU Stay

	Deaths(n=5)	Survivors(n=4)
1 st day input(mL/kg/day)	68±21(40-95)	49±6(40-55)
Mean fluid input during 1 st week(mL/kg/day)	110±19(39-134)	95±21(65-115)
Mean IWL during 1 st week(mL/kg/day)	54±46(21-115)	42±18(16-58)
Mean urine output during 1 st week(mL/kg/hour)	3.4±0.3(3.1-3.9)	2.8±0.7(1.7-3.3)
Maximum body weight loss(%)	6±3(2-8)	12±7(4-20)
Use of inotropics during 1 st week	5/5(100%)	3/4(75%)
Use of indocin during 1 st week	4/5(80%)	2/4(50%)
Surfactant use	5/5(100%)	4/4(100%)
Air leak during 1 st week	1/3(33%)	0/4(0%)
IVH(≥grade 3)	2/4(50%)	0/4(0%)

Abbreviation : IVH, intraventricular hemorrhage

Table 5. Treatment Characteristics of NICU Survivors with Birth Weight below 500 g(n=4)

	Mean(±SD)	Range
Start day of trophic enteral feeding	5±2	2-7
Day of full enteral feeding	52±24	25-70
Start day of TPN	4±1	3-5
Day with 80 kcal/kg/day of given calorie	8±3	6-12
TPN duration(days)	37±18	21-63
SIMV duration(days)	18±7	8-24
HFOV duration(days)	34±28	0-67
Nasal CPAP duration(days)	24±23	6-54
Start day of PCVC	5±2	2-7
Duration of UVC use(days)	3±3	0-6
Duration of UAC use(days)	1±3	0-5
Duration of PCVC use(days)	46±19	19-62
Episodes of nosocomial sepsis, suspected	1.8±1.9	1-5
Episodes of nosocomial sepsis, confirmed	0.8±0.9	0-2
Duration of antibiotics use days	27±18	5-46
days/100 HD	20±16	3-35
Duration of hospitalization(days)	138±28	112-178

Abbreviations : SD, standard deviation; TPN, total parenteral nutrition; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; HFOV, high frequency oscillatory ventilation; PCVC, percutaneous central venous catheterization; UVC, umbilical venous catheterization; UAC, umbilical arterial catheterization; HD, hospital day

에서만 발생하였다.

생존아들의 치료적 특성은 Table 5와 같다. 이들 4명의 생존한 태아영아들의 경관영양은 생후 1주내에, 총정맥 영양은 생후 5일 이내 모두 시도되었고 하루 투여 칼로리가 80 kcal에 도달하는 시기는 평균 생후 8±3일이었으며 총정맥 영양 기간은 평균 37±18일이었다. 인공 환기기 적용은 최소 24일에서 최대 75일 시행되었고 비강 지속성 양압(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)은 최소 6일에서 최대 54일 실시되었다. 경피적 중심정맥 도관 삽입은 모두 생후 7일 이내 실시되었고 제대정맥 카테터 사용 기간은 평균 3±3일, 제대동맥 카테터 사용기간은 평균 1±3일이었다. 확진된 병원 감염 패혈증의 빈도는 0.8±0.9회였고 항생제 사용일수는 총 입원 기간 중 평균 27±18일로 최저 5일에서부터 최대 46일간이었으며, 입원 100일당 사용일수는 평균 20±16일로, 최저 3일에서 최대 35일이었다. 평균 입원기간은 138±28일이었다.

생존아들의 단기적 치료성적은 Table 6과 같다. 4명의 생존아들 중 신생아 호흡곤란 증후군은 전례에서 있었으며 미숙아 동맥관 개존으로 인한 indomethacin 사용은 3례에서 있었고 그 중 한례에서 수술적 결찰을 시행하였다. 2기 이상의 괴사성 장염은 없었으며 총정맥 영양과 연관된 담즙 정체증은 1례에서만 있었다. Coagulase 음성 포도상 구균 패혈증이 2례에서 한 번씩

Table 6. Outcomes of NICU Survivors with Birth Weight below 500 g(n=4)

Outcome	NICU survivors(%)
RDS	4(100)
Peumothrorax	0(0)
Pulmonary hemorrhage	0(0)
PPHN	1(25)
Indomethacin use	3(75)
Surgical PDA ligation	1(25)
NEC(≥grade 2)	0(0)
TPN induced cholestasis	1(25)
Coagulase-negative staphylococcal sepsis	2(50)
Late bacterial sepsis	1(25)
Fungal infection	0(0)
DIC	0(0)
IVH(grade 1-4)	1(25)
Severe IVH(grade 3-4)	0(0)
PVL	0(0)
ROP	4(100)
Laser operation for ROP	2(50)
BAEP abnormality	5(50)
BPD at 36 week	3(75)
Cor Pulmonale	1(25)

Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; TPN, total parenteral nutrition; DIC, disseminated intravascular coagulation; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BAEP, brain stem auditory evoked potential; BPD, bronchopulmonary dysplasia

있었고 그 외 확진된 패혈증으로는 한례에서 B군 연쇄상구균 패혈증이 있었으며 진균 감염은 한례도 없었다. 폐외공기 누출, 폐 출혈 및 범발성 혈관내 응고증 발생은 없었고 1명에서만 1기의 뇌실내 출혈이 있었고 3기 이상의 뇌실내 출혈은 한례도 없었다. 레이저 응고술을 필요로 하는 심한 미숙아 망막증은 2례에서 있었고 청각 유발 전위 검사상 경미한 이상이 2례에서 있었으나 추적 검사에서 정상화 되었다. 교정 주수 36주 기준의 기관지 폐 이형성증이 3례에서 있었고 이 중 1례에서 일과성의 폐성심(cor pulmonale)이 발생하였다.

고 찰

본 연구는 비록 단일기관의 결과이기는 하나 국내에서는 생존이 어렵다고 여겼던 500 g 미만 태아영아들에 대한 최초의 치료 성적 보고이다. 현재 WHO 가이드라인에서 생존 징후가 없으면 재태연령 22주 또는 출생체중 500 g 이하의 경우에는 심폐 소생술의 의무가 없다고 규정되어 있다⁸⁾. 이와 같은 생존한계로 알려진 출생체중 500 g 미만의 태아영아가 생존하는 경우는 국외에서도 1990년대 초반까지 흔하지 않았으나¹³⁾ 그 당시 미국, 캐나다 및 일본을 비롯한 선진국들에서 일부 만족할 만한 결과

를 보고하였고¹⁴⁻¹⁷⁾ Moro와 Minoli¹⁷⁾는 1939년부터 1992년까지 280 g에서 450 g으로 출생한 8명의 태아영아들의 증례를 요약하면서 심각한 후유증이 없었다고 하였다. 현재까지 국내에서 500 g 미만의 태아영아의 생존 보고는 타원의 1례⁷⁾와 본 연구에 포함된 4례 모두 5례이다. 현재 국내에서 출생체중이 가장 작은 생존아는 본 결과에 포함된 439 g(재태연령 26⁺⁴주) 환아이며 출생체중 비 재태연령 최저 기록은 본 연구에 포함되어 가장 최근에 생존하였던 출생체중 441 g의 태아영아로 23⁺³주이다. 현재까지 세계에서 가장 작은 출생체중으로 장기 생존한 기록은 280 g 여아였으나 재태연령이 26⁺⁵주의 부당경량아였고¹⁶⁾ 일본에서는 23⁺³주, 289 g 여아의 생존을 보고한 바 있다¹⁸⁾.

많은 대상아들을 포함한 체계적인 연구결과로서 1998년 Sauve 등¹⁰⁾은 캐나다 Alberta 지역에서 1983년부터 1994년까지 출생한 출생체중 500 g 미만의 태아영아에 대한 지역적, 인구학적 보고를 하였다. 출생체중 500 g 미만 총 1,193명 출산 중 811명인 68%가 사산아였고 113명 즉 9.5%만이 신생아 집중치료실 입원 치료를 받았으며 입원한 태아영아 중 18명인 15.9%만이 생존하여 퇴원하였다고 하였다. 또한 신생아 집중치료실 생존아들과 사망아들을 비교했을 때 생존아들이 평균 25주로서 사망아들 23주에 비해 재태연령이 더 높았고, 산전 스테로이드 투여 및 제왕 절개 분만율이 더 높았으며 부당경량아 및 단생아의 비율이 더 높았다고 하였다. 이들 생존아 18명 중 4명, 즉 22.2%가 교정연령 36개월까지 장애 없이 생존하였다고 하여 장기적인 예후에 있어서는 부정적인 결과를 보인다고 하였다. 본 연구 대상아들은 총 출산례 중 15.1%에서 신생아 집중치료실 입원 치료를 받아 이들의 결과인 9.5%보다 높았는데 이는 본 연구 대상을 400 g에서 499 g까지 한정하였기 때문이라 생각된다. 최근 미국의 Vermont Oxford Network에서 1996년부터 2000년까지 361개 신생아 집중치료실의 데이터를 모아 출생체중 401 g에서 500 g 사이의 태아영아 4,172명의 결과를 발표하였다¹⁹⁾. 이 중 47.6%인 1,986명이 신생아 집중치료를 받았고 이 중에서 34.7%인 690명이 생존하였다. 생존한 태아영아에서 교정연령 36주의 기관지 폐 이행성증은 74%, 수술을 필요로 하는 미숙아 망막증이 40%, 3, 4기의 중증 뇌실 내 출혈이 8%였다. 본 연구 결과에서도 신생아 집중치료실 생존아들에서 기관지 폐 이행성증이 75%, 수술을 필요로 하는 미숙아 망막증이 50% 발생하여 이들의 결과와 비슷하였는데, 생존율이 44%로 높았고 중증 뇌실 내 출혈이 한례도 없었다는 점에서 매우 고무적인 결과로 생각되었다. 그러나 대상환아 수가 절대적으로 다르므로 단순비교는 불가능할 것으로 생각된다.

생존한계 밑의 태아영아에 대한 치료는 생존 가능성에 대한 불확실성과 장기적인 예후에 대한 부정적인 인식으로 말미암아 분만 방식, 분만장에서의 심폐소생술 등 생존에 필요한 처치들의 시행 결정이 여러 가지 변수들에 의해 좌우되어진다^{20, 21)}. 최근의 국외 연구 결과들에 따르면 생존 한계에 걸쳐있는 태아영아에 대해 3차 신생아 집중치료뿐만 아니라 산과적 처치 등이 더

적극적이 되어 가는 추세이며 이러한 적극적인 치료가 이들의 생존을 증가시키는 주요 요인임이 보고되고 있다²²⁻²⁴⁾. 본 연구에서는 생존아들과 사망아들 비교에서 다른 연구들^{25, 26)}에서 지적된 생존 증가 요인인 여아, 원내출생, 단생아, 산전 스테로이드의 투여나 제왕절개 분만 및 폐 표면 계면활성제 투여 등에 있어서 차이를 보이지 않았고 또한 사망아들의 사망 시점 중앙값이 15일로 비교적 길었다는 사실에서 산과적 처치, 분만장에서의 소생술 노력 그리고 신생아 집중치료에 있어 이들의 생존을 목표로 의뢰진이 적극적으로 임했음을 보여주고 있다. 따라서 본 연구에 포함된 태아영아들에서 생존 여부를 가르는 가장 중요한 인자는 재태연령과 출생체중이었으며 신생아 집중치료가 실시된 시기가 최근일수록 생존이 향상되는 경향을 보였다.

생존 한계 밑 태아영아의 치료에 대한 성공은 신생아 집중치료의 획기적 발달을 보여주는 개가임에 분명하나 한편으로 발생할 수 있는 신경발달학적 장기 유병률과 이들의 급, 만성 치료에 투자되는 의료 및 사회적 경비에 대한 심사숙고가 함께 동반되어야 함이 지적되어 왔다^{27, 28)}. 수 십년간 국내외 신생아 집중치료는 더욱 더 작은 미숙아를 살리는데 경주되어 왔고 생존 한계가 더욱 낮아짐에도 불구하고 생존한 미숙아들의 주요 신경학적 합병증의 빈도는 일정하다는 사실이 역학적으로 뒷받침되어 왔다^{29, 30)}. 또한 장애 없는 생존아들이 늘어나는 것에 의해 초극소 미숙아 치료에 드는 총 비용이 절감된다는 사실³¹⁾ 등이 더 작은 미숙아를 치료하여 그 보다 큰 미숙아들에 대한 치료의 질을 향상시키려는 신생아 집중치료의 정당성에 대한 중요한 근거로 제시되어 왔다³²⁾. 최근 23-26주의 생존한계에 걸친 태아영아의 장기적 발달학적 예후에 관한 한 센터의 연구²⁶⁾에서 생존율은 재태기간과 신생아 집중치료 시행 연수가 증가함에 따라 비례하여 의미있게 증가하지만 장기적인 예후는 재태기간 24주 이상에서는 재태연령의 증가에 따라 비례하여 향상되는 소견을 보이지 않았다고 하였다. 다만 신생아 집중치료 중 발생하는 중증 뇌실내 출혈 및 교정 주수 36주의 기관지 폐 이행성증이 장기적 신경학적 예후에 유의하게 불리한 인자로 보고되었다. 이는 생존한계 근처의 태아영아에서 중증 뇌실내 출혈 및 심한 기관지 폐 이행성증이 없는 무결점 생존(intact survival)이 출생 시 재태연령 1, 2주의 차이보다도 장기적인 예후를 결정하는데 있어 더 큰 의미를 지니며, 이를 예방하는 치료의 질적 향상을 통해 이들의 예후 향상을 기대할 수 있음을 시사해 준다. 이러한 관점에서 본 연구에서 중증 뇌실내 출혈이 없었던 4례의 생존환아들의 장기적 예후를 비교적 낙관적으로 기대할 수 있으리라 예상하나 이들을 비롯한 초극소 미숙아들의 신경학적 장기 추적 결과에 대한 국내의 연구가 전무한 바 이는 추후 반드시 이루어져야 할 과제로 생각된다.

본 연구 결과에서 보듯이 본원 신생아 집중치료실에서의 500 g 미만의 태아영아의 치료 및 생존은 2000년 이후부터 시작되었다. 본원에서는 1999년 말부터 초극소 미숙아 치료에 있어 몇 가지 주요한 변화가 있었다. 우선 초극소 미숙아들에서 발생할

수 있는 과도한 불감수분 손실 보충에 필요한 과도한 수액량을 줄이기 위하여 보육기안에 100% 가까운 고가습을 시행하여 첫날 수액 투여를 40-60 mL/kg/일까지 줄여 투여하기 시작하였다³³⁾. 이에 따라 본 연구에 포함된 신생아 집중치료실 입원 500 g 미만의 태아영아들의 1주일 동안의 하루 평균 불감수분 손실이 약 40-50 mL/kg/일 정도에 불과하고 입원 첫날 수액을 약 40-60 mL/kg/일, 첫 주 평균 수액 투여량을 약 100 mL/kg/일까지 줄여 투여할 수 있어 생존아들에서 적절한 수액량 투여를 통한 적절한 초기 체중감소를 유도할 수 있었다. 사망아들의 불감수분 손실 및 수액 투여량 등이 생존아들에 비해 약간 증가한 것은 재태연령, 출생체중이 작고 또한 혈액학적으로 불안정하여 환아를 만지고 조작하는 빈도가 증가했기 때문으로 추정된다. 영양적인 측면에서도 초극소 미숙아들에서 조기 경관영양의 도입을 통한 총정맥 영양 기간의 감소 및 완전 경구영양 도달시기를 줄이려는 노력을 성공적으로 시행하고 있으며³⁴⁾ 이는 이들의 생존율 향상에 긍정적인 영향을 줄을 확인할 수 있었다⁴⁾. 이러한 노력을 통해 본 연구에 포함된 500 g 미만의 태아영아에서도 초기 경구영양, 총정맥 영양, 80 kcal까지의 칼로리 투여가 모두 생후 7일 이내 가능할 수 있었고, 한례를 제외하고 생존 환아들의 완전 경구영양 시기를 생후 1달 가량으로 앞당길 수 있었다. 무엇보다도 초극소 미숙아들의 치료에서 감염 예방 노력을 통한 항생제 사용 줄이기를 일관되게 견지하여 병원 감염률을 의미있게 줄일 수 있었는데³⁾ 본 연구에서도 확진된 병원감염 패혈증의 빈도가 환아 당 1회 미만이었으며 진균 감염 및 범발성 혈관내 응고증 등의 감염과 관련된 심각한 부작용이 동반되지 않았다. 또한 생존아들의 항생제 사용기간이 평균 한달 이내였고 이 중 한명에서는 총 131일 동안의 입원기간 중 항생제 사용기간이 5일에 불과하였다. 한편 비강 내 지속성 양압요법 등 비 관혈적 인공환기 방식으로의 조기 전환과 함께, 제대동정맥 카테터 사용을 제한하는 등의 비관혈적 치료를 지향하였는데, 초극소 미숙아의 생존율 변화 분석에서 이러한 비관혈적 치료가 생존율 증가 인자로 작용함을 확인하였고⁴⁾, 생존율이 증가함에도 중증 뇌출혈 및 기관지 폐 이형성증의 중증 부작용은 오히려 감소하고 이러한 감소 또한 생존율 증가에 일조함을 알 수 있었다^{4, 6)}. 이러한 신생아 집중치료 방식의 변화를 통한 전체적인 생존율 향상은 본원 신생아 집중치료의 주대상을 자연스럽게 초극소 미숙아 치료로 옮겨가게 하였으며^{4, 6)} 이러한 맥락의 치료에서 출생체중 500 g 미만의 태아영아의 성공적인 생존이 가능하게 된 것으로 추정된다.

이상으로 생존 한계 논란의 대상인 출생체중 500 g 미만의 태아영아에 대한 최초의 국내 성적 및 치료의 실재를 보고하는 바이며 향후 이들을 비롯하여 생존한 초극소 미숙아들의 장기적인 신경발달학적 추적 연구를 통하여 이들의 생존이 의료 및 사회에 미치는 영향에 대한 충분한 국내 연구가 진행되길 기대하는 바이다. 이러한 과정을 통해 이들의 생존한계 및 소생술 기준 적용에 대한 국내의 충분한 합의가 도출되어야 할 것으로 생

각된다.

요 약

목적 : 생존 한계인 출생체중 500 g 미만의 태아영아에 대한 치료성적을 알아보고 이들 중 성공적으로 치료하여 생존하였던 생존아들의 치료적 특성 및 단기 유병률을 분석해 보고자 하였다.

방법 : 1994년부터 2004년까지 삼성서울병원에서 출산되거나 생후 24시간 내에 전원된 출생체중 500 g 미만의 태아영아들의 분만 기록과 신생아 집중치료실 입원 기록을 후향적으로 조사하였다. 신생아 집중치료실에 입원하였던 태아영아들을 사망아들과 생존아들로 나누어 비교하였고 생존아들의 치료적 특성과 단기 유병률을 조사하였다.

결과 : 10년간 400 g에서 499 g까지의 태아영아 출산 총 53례 중 8례(15.1%)가 생존의 징후가 있어 신생아 집중치료실에 입원하였으며 외부 전원 1명을 포함하여 총 9례의 태아영아가 신생아 집중치료실 입원 치료를 받았다. 이중 4명이 생존하여 44%의 생존율을 보였으며, 출생체중이 가장 작은 생존아는 439 g, 생존아들 중 가장 작은 재태연령은 23⁺³주였다. 사망아들의 사망 시점 중앙값은 15일이었으며 모두 생후 28일 이내에 사망하였다. 사망아들은 생존아들에 비해 재태연령(24⁺²±1⁺³ vs. 25⁺⁴±2⁺³)과 출생체중(424±17 vs. 453±19)이 의미 있게 작았으나(P<0.05), 성별, 단생아, 부당 경량아, 제왕절개 분만, 산전 스테로이드 투여 비율은 차이가 없었다. 생존아들에서 중증 뇌실내 출혈은 한례도 없었고 기관지 폐 이형성증 및 수술이 필요했던 미숙아 망막증은 각각 75%였으며 평균 입원기간은 138±28일 이었다.

결론 : 단일기관 연구이나 생존한계로 알려진 500 g 미만의 태아영아들의 성공적인 생존이 가능하다. 이들에 대한 장기적 발달신경학적 추적 연구를 통해 이들의 생존한계 및 소생술 적용기준의 국내 합의가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Bae YM, Bae CW. The changes in the mortality rates of low birth weight infant and very low birth weight infant in Korea over the past 40 years. J Korean Med Sci 2004; 19:27-31.
- 2) Kim JT, Park HK, Jun NL, Lim JW, Kim EA, Kim K, et al. Recent outcome of extremely low birth weight infants at Asan Medical Center. J Korean Soc Neonatol 2003;10: 133-42.
- 3) Hwang JH, Choi CW, Chang YS, Choe YH, Park WS, Shin SM, et al. The efficacy of clinical strategies to reduce nosocomial sepsis in extremely low birth weight infants. J Korean Med Sci 2005; Accepted.
- 4) Park SE, Jeon GW, Chang YS, Choi CW, Hwang JH, Koo SH, et al. Evaluation of Perinatal and Management Factors

- Associated with Improved Survival in Extremely Low Birth Weight Infants. Korean J Pediatr Submitted 2005.
- 5) Mercier C. Survival and outcomes of infants with birth weight less than 1001 grams. *Pediatr Res* 2002;51:292A.
 - 6) Choi CW, Hwang JH, Shim JW, Kim SS, Ko SY, Lee EK, et al. Change in the limit of viability of fetal infants. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1194-9.
 - 7) Kim CR. The limit of viability and care of fetal infants. *Korean J Perinatol* 2004;15:341-9.
 - 8) Basic newborn resuscitation : a practical guide : World Health Organization, available from http://www.who.int/reproductive-health/publications/MSM_98_1/basic_newborn_resuscitation.pdf, 1997.
 - 9) Walther F. Marginally viable, fetal infants : A Dutch experience and viewpoint. Proceedings of the Hot topics 2002 in neonatology; 2002 December 8-10; Washington, DC; Ross Special Conference : p39-41, 2002.
 - 10) Sauve RS, Robertson C, Etches P, Byrne PJ, Dayer-Zamora V. Before viability : a geographically based outcome study of infants weighing 500 grams or less at birth. *Pediatrics* 1998;101:438-45.
 - 11) Nishida H. Who is too young or small to live : Japanese experience. Proceedings of Hot topics 2002 in neonatology; 2002 December 8-10; Washington, DC; Ross Special Conference : p53-8, 2002.
 - 12) 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.
 - 13) Blaymore-Bier J, Pezzullo J, Kim E, Oh W, Garcia-Coll C, Vohr BR. Outcome of extremely low-birth-weight infants : 1980-1990. *Acta Paediatr* 1994;83:1244-8.
 - 14) Pleasure JR, Dhand M, Kaur M. What is the lower limit of viability? Intact survival of a 440-g infant. *Am J Dis Child* 1984;138:783-5.
 - 15) Amato M. The care of fetal babies : survival of a 390-g infant. *Acta Paediatr Suppl* 1992;382:7-9.
 - 16) Muraskas JK, Carlson NJ, Halsey C, Frederiksen MC, Sabbagha RE. Survival of a 280-g infant. *N Engl J Med* 1991; 324:1598-9.
 - 17) Moro G, Minoli I. Survival with birth weight of less than 500 grams. *Pediatrics* 1991;87:270-1.
 - 18) Hokuto I, Ikeda K, Tokieda K, Mori K, Sueoka K. An ultra premature baby of 290 g birth weight needed more than 500 mg/kg of calcium and phosphorus daily. *Eur J Pediatr* 2001;160:450-1.
 - 19) Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, et al. Fetal infants : the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams-the Vermont Oxford Network experience(1996-2000). *Pediatrics* 2004;113: 1559-66.
 - 20) Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996 NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107:E1.
 - 21) Rennie JM. Perinatal management at the lower margin of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F214-8.
 - 22) Louis JM, Ehrenberg HM, Collin MF, Mercer BM. Perinatal intervention and neonatal outcomes near the limit of viability. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1398-402.
 - 23) Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-51.
 - 24) Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network : changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003;27:281-7.
 - 25) Hoffman EL, Bennett FC. Birth weight less than 800 grams : changing outcomes and influences of gender and gestation number. *Pediatrics* 1990;86:27-34.
 - 26) Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, Payne NR, Connert JE. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004;113:e1-6.
 - 27) Lorenz JM, Paneth N. Treatment decisions for the extremely premature infant. *J Pediatr* 2000;137:593-5.
 - 28) De Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, Berdik I, Hansen G, Kucinskas A, et al. Treatment choices for extremely preterm infants : an international perspective. *J Pediatr* 2000; 137:608-16.
 - 29) O'Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BW, Dillard RG. Survival and developmental disability in infants with birth weights of 501 to 800 grams, born between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997;100:982-6.
 - 30) Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931-7.
 - 31) The Victorian Infant Collaborative Study Group. Economic outcome for intensive care of infants of birthweight 500-999 g born in Victoria in the post surfactant era. *J Paediatr Child Health* 1997;33:202-8.
 - 32) Yu VY. Developmental outcome of extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:57-61.
 - 33) Kang MA, Kim SS, Kim MH, Chang YS, Kim MJ, Han HK, et al. Effect of fluid restriction through high humidification on the management of very low birth weight infant. *J Korean Soc Neonatol* 2000;7:1-10.
 - 34) 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.