

# 초극소 저출생체중아에서 예방적 indomethacin 투여효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

이보련 · 김수진 · 구수현 · 전가원 · 장윤실 · 박원순

## Effect of prophylactic indomethacin in extremely low birth weight infants

Bo Lyun Lee, M.D., Su Jin Kim, M.D., Soo Hyun Koo, M.D., Ga Won Jeon, M.D., Yun Sil Chang, M.D., and Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** The purpose of this study was to investigate the effect of prophylactic indomethacin on reduction of patent ductus arteriosus(PDA) and intraventricular hemorrhage(IVH) in extremely low birth weight infants(ELBWI).

**Methods :** Retrospective review of 84 ELBWI who were admitted to our neonatal intensive care unit from June 2004 to April 2006 was performed. Patients were divided into prophylactic group(n=28) and control group(n=56), where prophylactic indomethacin were given within 6 hours after birth. Clinical outcomes were compared between these groups.

**Results :** There were no significant differences in gestational age, birth weight, incidence of hemodynamically significant PDA and severe IVH, and mortality between prophylactic group and control group. However, there were more frequent indications for therapeutic indomethacin, higher incidence of intestinal perforation, and longer time to achieve full enteral feeding in prophylactic group than control group. The incidence of other adverse events attributed to indomethacin prophylaxis did not differ between two groups.

**Conclusions :** Prophylactic indomethacin may not prevent hemodynamically significant PDA and severe IVH in ELBWI. On the contrary, it may be associated with increased risk of adverse events. Further efforts should be investigated to decrease PDA and severe IVH in ELBWI. (**Korean J Pediatr 2006;49:959-965**)

**Key Words :** Indomethacin, Intraventricular hemorrhage, Patent ductus arteriosus, Extremely low birth weight infant

### 서 론

최근 신생아 집중치료의 질적, 양적 성장으로 인해 극소 저출생체중아들의 생존율은 크게 향상되었으며, 현재 신생아 치료의 중심은 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아들의 생존율 향상에 초점을 맞추고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 초극소 저출생체중아에서 동맥관개존증의 이환율은 여전히 높으며 동맥관개존증과 관

련하여 기관지폐이형성증, 두개내출혈, 폐출혈, 괴사성 장염 등이 발생할 수 있다<sup>2,3)</sup>. 또한 초극소 저출생체중아는 뇌실내출혈이 생길 가능성이 많고, 보통 약 50%가 생후 첫날에 발생하며<sup>4)</sup>, 뇌실내출혈의 정도가 심할수록 경련, 수두증, 인지장애, 뇌발육장애, 사망의 위험성이 높다<sup>5-7)</sup>. 이러한 이유로 미숙아 동맥관개존증과 뇌실내출혈을 예방할 수 있는 약제에 많은 관심이 고조되었다. 1983년에 Mahony 등<sup>8)</sup>은 출생체중 1,300 g 미만의 극소 저출생체중아에게 prostaglandin 합성을 억제하여 동맥관을 폐쇄하는 효과가 있는 indomethacin을 출생 후 예방적으로 투여한 경우 동맥관개존증의 비율과 산소 치료의 기간을 줄였으며 수술적 동맥관 결찰술의 빈도를 감소시켰다고 보고하였다<sup>8,9)</sup>. Ment 등<sup>10,11)</sup>은 indomethacin을 투여할 경우 뇌혈관 수축이 일어나고 배아 기질(geminal matrix)의 혈관 성숙을 촉진하여 뇌

접수 : 2006년 6월 28일, 승인 : 2006년 8월 10일

본 논문은 (재)인성의과학연구재단(IN-SUNG Foundation for Medical Research) C-A5-817-1의 연구비 지원을 받았음.

책임저자 : 박원순, 성균관대 삼성서울병원 소아과

Correspondence : Won Soon Park, M.D.

Tel : 02)3410-3523, 3539 Fax : 02)3410-0043

E-mail : ws123.park@samsung.com

실내출혈을 예방할 수 있다고 하였다.

그러나 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아에게 indomethacin을 예방적으로 투여하여 동맥관개존증과 뇌실내출혈을 막을 수 있는지는 의견이 분분하며<sup>9, 12, 13)</sup> indomethacin을 간헐적으로 정주할 경우 오히려 뇌 혈류속도와 혈류량이 감소되고 급격한 변화가 생기게 되어 뇌출혈이나 뇌허혈 등의 부작용을 나타낼 수 있다고 보고되었다<sup>14, 15)</sup>. 또한 indomethacin은 자발적 장천공(spontaneous bowel perforation), 괴사성 장염, 소변량의 감소, 저나트륨혈증, 저혈당증, 혈소판 감소증 등의 부작용을 일으킬 수 있다<sup>3)</sup>.

국내에서는 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저출생체중아를 대상으로 indomethacin을 투여한 경우 뇌실내출혈에 대해 예방효과가 있었다고 보고된 적이 있다<sup>16)</sup>. 그러나 최근 생존율이 증가하고 있는 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아에서 indomethacin의 예방적 치료에 대한 체계적인 연구는 국내에서는 이루어지지 않았다. 이에 저자들은 본원 초극소저출생체중아들을 대상으로 indomethacin을 예방적으로 투여한 군에서 대조군과 비교하여 동맥관개존증과 이와 관련한 합병증 및 뇌실내출혈이 예방될 수 있는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 6월부터 2006년 4월까지 출생 후 24시간 이내에 삼성서울병원 신생아 중환자실에 입원한 재태연령 29주, 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아를 대상으로 의무기록지를 통한 후향적 조사를 실시하였다. 본 신생아 중환자실에서는 7개월간 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아 28명을 대상으로, 출생 후 6시간 이내에 indomethacin을 예방적으로 투여하였고 이를 예방군으로 분류하였다. 이에 대해 재태연령과 출생체중을 2:1로 과거 대응(historical match)하여 대조군으로 정하였고, 총 56명의 초극소 저출생체중아들이 대상이 되었다. 참고로 이 기간 동안에 재태연령 29주, 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아는 99명이었고, 이 중에서 24시간 이후에 입원한 경우, 뇌 초음파나 심장 초음파를 시행하지 못하고 바로 사망하여 검사가 안된 경우, 폐동맥 폐쇄 또는 지속성 폐동맥 고혈압이 있어서 예방적으로 indomethacin을 투여하지 못했거나 24시간 이내에 사망한 환아들은 제외한 84명이 대상이 되었다.

### 2. 방법

예방적 indomethacin 투여는 예방군에서 출생 후 6시간 이내에 0.1 mg/kg를 24시간마다 3번 정맥 정주하는 것으로 하였다. 치료적 indomethacin 투여는 심장 초음파를 시행하여 혈액학적으로 의미있는 동맥관개존증이 확인되어 0.2 mg/kg로 용량을 올려서 정맥 주사 후 12시간 간격으로 0.1 mg/kg(출생 후 2일

이내), 0.2 mg/kg(출생 후 2일에서 7일 이내) 또는 0.25 mg/kg(출생 후 7일 이상)를 2번 더 정맥 주사한 것이다. 본 논문에서 혈액학적으로 의미가 있는 동맥관개존증은 심잡음이 들리고, 호흡기 증상이 악화되거나 인공호흡기의 압력 및 산소요구량이 증가하는 경우, 인공호흡기 이탈이 잘 안되는 경우, 동맥관개존증의 크기가 더 증가하면서 심비대가 생기는 경우, 동맥관개존증과 관련하여 폐부종이 생기는 경우 등을 포함했다<sup>17, 18)</sup>.

의무기록을 토대로 하여 인구학적 및 주산기 인자로서 출생체중, 재태연령, 성 비, 1분 및 5분 아프가 점수, 조직학적 용모양막염, 쌍생아의 출생 비율, 분만 방법, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 부당경량아, 산전 스테로이드 투여, 호흡곤란증후군의 차이를 조사하였다.

동맥관개존증 여부는 출생 후 48시간 이내에 심장 초음파와 검사로 확인하였고 일정 기간 검사를 반복하였다. 동맥관개존증의 비율, 동맥관개존증을 막기 위해 indomethacin이 정맥 투여된 빈도와 실제로 투여된 횟수, 첫 번째 indomethacin이 들어갈 때까지 걸린 일수 및 수술적 동맥관 결찰술을 시행한 경우를 각각 조사하였다. Indomethacin이 투여된 횟수와 첫 번째 indomethacin이 들어갈 때까지 걸린 일수는 예방적 indomethacin 투여는 제외하고 치료적 indomethacin을 투여한 경우만 포함했다. 또한 수술로 동맥관 결찰술을 시행할 지 여부는 신생아실 의사와 소아 심장 전문가가 결정하였는데, 심장 초음파 결과상 혈액학적으로 의미있는 동맥관개존증이 확인되고, 인공호흡기의 의존도가 지속적으로 있으며 indomethacin을 투여하였음에도 불구하고 동맥관개존증이 남아있거나, indomethacin 투여가 금기가 되는 초극소 저출생체중아의 경우에 시행되었다.

뇌 초음파는 생후 48시간 이내 시행하였고 뇌초음파 소견에 따라 7일 또는 14일 간격으로 검사를 하였으며 아기의 상태에 따라 유동성 있게 실시하였다. Papile 등<sup>19)</sup>의 분류에 따라 3도 이상의 고도의 뇌실내출혈만 산정하였고 뇌실주위백질연화증의 발생 빈도도 조사하였다.

합병증과 관련된 인자로는 사망률과 폐출혈, 기흉, 기관지폐이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 자발성 회장 천공 여부, 태변이 배출되는 데까지 걸린 기간, 하루당 우유를 50 mL/kg까지 섭취하는데 걸린 기간, 완전장관영양에 도달한 시기, 위장관 출혈 여부, 신기능의 손상 정도를 조사하였다. 기관지폐이형성증은 재태연령 36주에 정상 산소포화도를 유지하기 위해 보조적인 산소 투여가 필요하고 흉부 방사선 소견이 기관지폐이형성증에 합당한 경우로 정의하였다. 또한 괴사성 장염은 Bell stage<sup>20)</sup>에 따라서 진단하였으며 미숙아 망막증은 레이저치료가 필요한 고도의 망막증만 산정하였다. 자발성 회장 천공은 임상상상과 병리소견, 그리고 복부 방사선 사진상 괴사성 장염의 증거가 없으면서 회장이 천공된 경우로 정의하였다. 신기능의 손상 정도는 생후 첫 7일 이내 크레아티닌(1 cc/kg/hr)가 있었는지 여부와 혈청 creatinine 수치가 1.5 mg/dL 이상으로 증가하였는 지를 조사하여 판단하였다.

### 3. 통계처리

통계처리는 SPSS(version 13.0)를 이용하여 연속 변수는 평균±표준편차로 표현하였고, 그 평균값을 두 군 사이에 unpaired Student t-test로 비교하였으며, 독립 변수는 두 군 사이의 빈도 차를 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 비교하였다. 두 군간의 각 변수의 비교는 모든 분석에서  $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 인구학적 및 주산기 인자

Indomethacin 예방군(n=28)의 재태연령은 평균 25.1±1.3주(23<sup>+6</sup>주-28<sup>+2</sup>주), 출생체중은 평균 746±132 g(510-954 g) 이었고, 대조군(n=56)의 재태연령은 평균 25.2±1.6주(22<sup>+3</sup>-28<sup>+6</sup>주), 출생체중은 평균 738±142 g(414-991 g) 이었다.

출생체중, 재태연령, 성 비, 부당경량아, 쌍생아, 1분 및 5분 아프가 점수, 체외수정, 조직학적 용모양막염, 분만 방법, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 산전 스테로이드 투여, 호흡곤란증후군의 발생은 indomethacin 예방군과 대조군 사이에서 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 동맥관개존증과 뇌실내출혈

출생 후 48시간 이내에 심초음파로 확인된 해부학적 동맥관

**Table 1.** Difference of Dermographic and Perinatal Factors between Prophylactic Group and Control Group

	Prophylactic group (n=28)	Control group (n=56)	P-value
Gestational age(wk)	25.1±1.3	25.2±1.6	0.147
Birth weight(g)	746±132	738±142	0.742
Male gender(%)	15(53.6)	26(46.4)	0.645
SGA	1( 3.6)	4( 7.1)	0.661
Apgar score			
1 min	3.9±1.2	3.4±1.4	0.340
5 min	6.9±1.4	6.7±1.3	0.217
IVF(%)	11(39.3)	15(26.8)	0.317
Histological Chorioamnionitis(%)	10(35.7)	27(48.2)	0.353
Twin pregnancy(%)	12(42.9)	18(32.1)	0.469
RDS(%)	28(100)	50(89.3)	0.172
Surfactant frequency*	1.3±0.4	1.1±0.6	0.497
Cesarean section(%)	22(78.6)	42(75.0)	0.792
Maternal PIH(%)	2( 7.1)	7(12.5)	0.711
Antenatal steroid(%)	22(78.6)	38(67.9)	0.443
Maternal DM(%)	0( 0 )	2( 3.6)	0.550

\*frequency that surfactant was dosed  
Abbreviations: SGA, small for gestational age; IVF, in vitro fertilization; RDS, respiratory distress syndrome; PIH, pregnancy induced hypertension; DM, diabetes mellitus

개존증의 비율은 예방군에서는 71.4%였고, 대조군에서는 89.3%로 대조군에서 높았으나 유의한 차이는 없었다( $P=0.060$ ). 증상이 동반되며 혈액학적으로 의미가 있는 동맥관개존증의 비율은 예방군에서 높았으나 역시 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(67.9% vs 60.7%,  $P=0.634$ ). 그러나 치료적 indomethacin이 투여된 횟수는 예방군에서 대조군 보다 많았으며(4.3±2.2회 vs 3.4±1.5회,  $P < 0.05$ ), 첫 치료적 indomethacin은 예방군에서 의미있게 늦게 투여되었다(4.2±4.4일 vs 3.5±2.8일,  $P < 0.05$ ). 수술적 동맥관 결찰술 시행 여부 및 3도 이상의 고도의 뇌실내출혈, 뇌실주위백질연화증의 발생 유무에서 두 군간에 의미있는 차이는 보이지 않았다(Table 2).

### 3. 합병증과 사망률

사망률은 예방군에서 25%였고, 대조군에서는 26.8%로 두 군간에 차이는 없었다. 폐출혈, 기흉, 기관지폐이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염의 발생에 있어서도 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 자발성 회장 천공의 발생률은 대조군에서는 없었던 반면 예방군에서는 10.7%로 나타났고, 괴사성 장염에서 천공된 경우와 자발성 회장 천공의 경우를 합하였을 때에도 대조군의 1.8%에 비해 예방군에서는 14.3%로 빈도가 증가하여 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다( $P < 0.05$ ). 태변이 배출되는 때까지 걸린 기간과 비위관에서 흡인하여 확인한 위장관 출혈의 발생 빈도, 하루당 우유를 50 mL/kg까지 섭취하는데 걸린 기간을 비교한 경우에 두 군사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 완전장관영양에 도달한 시기는 예방군에서 31.5±17.1일이었고 대조군에서는 22.1±7.6일로 예방군에서 유의하게 늦었다( $P < 0.05$ ). 신기능 손상 정도의 평가에서는 췌노 유무, 생후 첫 3일간의 소변량, 생후 7일 이내 혈청 creatinine의 상승 정도로 조사하였는데 각각 두 군간에 차이는 없었다(Table 3).

### 4. 재태연령에 따른 비교

예방군과 대조군에서 재태연령 24주 이하와 25주 이상으로

**Table 2.** Difference of Factors Associated with PDA and IVH between Prophylactic Group and Control Group

	Prophylactic group (n=28)	Control group (n=56)	P-value
PDA(%)	20(71.4)	50(89.3)	0.060
Indomethacin*	19(67.9)	34(60.7)	0.634
Indomethacin frequency†	4.3±2.2	3.4±1.5	0.033
Age, first indomethacin(day)	4.2±4.4	3.5±2.8	0.016
PDA ligation(%)	10(35.7)	12(21.4)	0.192
Severe IVH, Grade III-IV(%)	5(17.9)	7(12.7)	0.743
PVL(%)	3(10.7)	5( 8.9)	1.0

\*number of patients who were given therapeutic indomethacin  
†total frequency that therapeutic indomethacin was given  
Abbreviations: PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia

**Table 3.** Difference of Complication between Prophylactic Group and Control Group

	Prophylactic group (n=28)	Control group (n= 56)	P-value
Mortality(%)	7(25.0)	15(26.8)	1.0
Pulmonary hemorrhage(%)	1( 3.6)	5( 8.9)	0.658
Pneumothorax(%)	1( 3.6)	1( 1.8)	1.0
BPD(%)	14(50.0)	26(46.4)	0.819
ROP(%)	12(44.4)	14(25.0)	0.084
NEC			
NEC, stage 1, 2(%)	4(14.3)	3( 5.4)	0.215
NEC, ≥stage 3(%)	1( 3.6)	4( 7.1)	0.661
SIP(%)	3(10.7)	0( 0 )	0.034
SIP+NEC perforation(%)*	4(14.3)	1( 1.8)	0.040
Stool pass(day)	3.4±3.3	3.5±3.4	0.641
Feeding 50 mL/kg/day(day)	18.4±7.4	13.9±6.7	0.491
Full enteral feeding(day)	31.5±17.1	22.1±7.6	0.002
Gastric bleeding(%)	2( 7.4)	3( 5.5)	1.0
Renal dysfunction			
Oliguria <sup>†</sup> (%)	5(18.5)	11(20.0)	1.0
Urine output(mL/kg/day)			
Day 1	54.1±29.2	60.7±30.1	0.912
Day 2	78.2±34.9	86.3±33.0	0.786
Day 3	65.9±29.5	68.8±24.5	0.890
Serum Cr>1.5 mg/dL(%)	7(25.0)	16(29.1)	0.798

\*case of adding spontaneous ileal bowel perforation into NEC perforation

<sup>†</sup>Oliguria mean that urine output is below 1 mL/kg/hr  
Abbreviations : BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; SIP, spontaneous ileal bowel perforation; Cr, creatinine

나뉘 동맥관개존증과 치료적 indomethacin이 투여된 비율, 동맥관 결찰술을 받은 경우, 사망률, 장천공이 된 경우, 완전 장관 영양에 도달한 도달한 기간을 비교하였다. 예방군에서 재태연령이 24주 이하인 경우는 13명으로, 평균 재태연령과 출생체중은 각각 24.0±0.4주, 641±88 g이었고 대조군에서는 25명으로, 평균 재태연령과 출생체중은 23.8±0.8주 637±114 g이었다. 재태연령 25주 이상인 경우에는 예방군에서는 15명이었고 평균 재태연령과 출생체중은 각각 26.1±0.9주, 837±89 g이었고 대조군에서는 31명으로 평균 재태연령과 출생체중은 각각 26.4±1.0주, 820±105 g이었다. 두 군 사이에서 재태연령과 출생체중은 차이가 없었다. 동맥관개존증과 치료적 indomethacin이 투여된 비율 및 동맥관 결찰술이 시행된 경우와 사망률 및 장이 천공된 경우에는 재태연령 24주 이하와 25주 이상으로 나뉘 비교하였으나 두 군 사이에 차이는 없었다. 그러나 완전 장관 영양에 도달한 시기를 비교한 경우, 24주 이하에서는 예방군과 대조군에서 의미있는 차이가 없었으나 25주 이상에서는 예방군에서 유의하게 늦었다( $P<0.05$ , Table 4).

**Table 4.** Difference of the Factors Associated with Indomethacin Prophylaxis between Prophylactic Group and Control Group Dividing Gestational Age

Gestational Age	no./total no.(%)		P-value
	Prophylactic group (n=28)	Control group (n=56)	
PDA(%)			
≤ 24 week	11/13(84.6)	24/25(96.0)	0.265
>24 week	9/15(60.0)	26/31(83.9)	0.137
Indomethacin			
≤24 week	11/13(84.6)	18/25(72.0)	0.456
>24 week	8/15(53.3)	16/31(51.6)	1.0
PDA ligation(%)			
≤24 week	5/13(38.5)	9/25(36.0)	1.0
>24 week	5/15(33.3)	3/31( 9.7)	0.092
Severe IVH Grade III-IV(%)			
≤24 week	4/13(30.8)	5/25(20.0)	0.689
>24 week	1/15( 6.7)	2/31( 6.5)	1.0
Mortality(%)			
≤24 week	6/13(46.2)	12/25(48.0)	1.0
>24 week	1/15( 6.7)	3/31( 9.7)	1.0
SIP+NEC perforation(%)			
≤24 week	1/13( 7.7)	0/25( 0 )	0.342
>24 week	3/15(20.0)	1/31( 3.2)	0.095
Full enteral feeding(day)			
≤24 week	30.3±12.7	26.4±6.5	0.052
>24 week	32.3±20.0	20.3±7.3	0.004

Abbreviations : PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; SIP, spontaneous ileal bowel perforation

## 고 찰

본 연구의 결과에서 출생 체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아에게 예방적 indomethacin을 투여한 결과, 심초음파로 확인된 해부학적 동맥관개존증의 비율은 예방군에서 낮은 경향을 보였으나 치료적 indomethacin이 필요했던 경우와 동맥관 결찰술의 시행빈도를 줄이진 못했다. 오히려 예방군에서 치료적 indomethacin이 투여된 총 횟수가 증가하였고 더 늦게 투여되었다. 이는 예방적 indomethacin을 사용하고 나서 일시적으로 동맥관의 혈류가 감소하여 막혔다고 할지라도 다시 열리면서 동맥관을 통한 혈류량이 증가하여 치료적 indomethacin을 사용하게 되는 경우가 많으며, 오히려 indomethacin이 투여되는 시기를 늦추게 되고 결국 막히지 않으면 수술적 치료를 요하는 경우가 증가하기 때문이라 생각된다.

미숙아 동맥관은 혈관의 근육이 중간층에서 수축함으로 인해 허혈성 저산소증 상태가 되고, 이 신호에 의해 동맥관은 해부학적으로 재형성을 하여 영구적으로 폐쇄되게 된다<sup>21-23)</sup>. 그러나 동맥관이 미숙한 경우 이러한 저산소증의 신호에 잘 반응하지 않으며 동맥관이 수축했다고 할 지라도 다시 열릴 가능성이 높다

21-24). Narayanan 등<sup>21)</sup>은 재태연령 26주 전에 태어난 미숙아의 23%에서 동맥관이 닫혔다가 다시 열린 반면 27주 이상의 미숙아의 경우에는 9%에서만 동맥관이 다시 열렸음을 제시하면서 재태연령이 어릴수록 동맥관은 다시 열릴 가능성이 높다고 하였다. Weiss 등<sup>24)</sup>도 미숙한 환아 일수록 동맥관이 다시 열릴 가능성이 높음을 언급하였다. 본 연구에서 포함된 대상 환아의 경우에서 재태연령이 예방군에서는 평균 25.1±1.3주, 대조군에서는 25.2±1.6주로 어린 환자들이 대상군이 되었기 때문에 예방적 indomethacin을 사용했음에도 불구하고 다시 동맥관이 열렸을 가능성이 많았다.

Indomethacin은 출생 후 빠른 기간 내 사용해야 동맥관을 수축시키는 효과를 높일 수 있다고 알려져 있다<sup>24)</sup>. Fujii 등<sup>2)</sup>은 출생 후 48시간 이내에 심장 초음파를 시행하기 전에 indomethacin을 예방적으로 투여한 군과 증상이 있는 동맥관개존증이 있어서 치료적 indomethacin을 사용한 군으로 나뉘서 동맥관개존증의 비율과 동맥관 결찰술이 시행된 빈도를 비교한 결과, indomethacin을 출생 후 이른 시간에 사용한 경우 동맥관 결찰술의 비율을 줄일 수 있었다고 보고하였다. 그러나 여기서 indomethacin이 투여된 시간을 비교하면 예방군에서는 1.2±0.7일 이었고 대조군에서는 6.4±4.7일로 indomethacin이 대조군에서 상당히 늦게 투여되었고 예방군에서 indomethacin이 투여된 일수는 예방적 indomethacin이 투여된 경우까지 포함시킨 것이다. 그러나 본 연구에서는 대조군에서 치료적 indomethacin을 투여한 경우만 비교하였고, indomethacin의 투여 시기가 평균 3.5±2.8일로 빨랐다. 이 차이는 본 연구의 대조군 환아들에서, 심초음파로 동맥관개존증을 확인 후 좀 더 적극적으로 indomethacin을 투여했음을 시사하며, 이는 동맥관의 폐쇄율을 높이고 수술적 동맥관 결찰술의 비율을 감소시켰음을 나타낸다.

또한 본 연구에서는 초극소 저출생체중아에서 출생 후 6시간 이내에 예방적 indomethacin을 사용하여 뇌실내출혈의 빈도를 줄일 수 있는지 비교하였다.

보통 뇌실내출혈은 과탄산혈증(hypercarbia)에 의한 뇌혈류량의 증가, 뇌혈류량의 급작스런 변화, 저혈압에 따른 혈량의 팽창, 양압환기 또는 기흉으로 인한 뇌 정맥압의 증가, 저산소성-허혈성 재관류(hypoxic-ischemic reperfusion)와 유리라디칼(free radical)의 손상에 취약성의 증가와 같은 여러 요인에 의해 발생한다<sup>21, 25)</sup>. 보통 indomethacin은 뇌혈관의 수축을 일으키고, 이산화탄소에 의한 뇌혈관의 반응을 감소시키며<sup>26)</sup>, cyclo-oxygenase로부터 뇌혈류에 중요한 prostaglandin 합성 및 유리기생성을 억제하고<sup>27)</sup>, 배아 기질(germinal matrix) 미세 혈관의 성숙을 촉진하는 기전을 통해서 뇌실내출혈을 예방한다고 보고되었다<sup>11)</sup>.

그러나 본 연구에서는 초극소 저출생체중아에게 예방적으로 indomethacin을 투여한 결과 뇌실내출혈의 빈도를 낮추지 못하였으며 뇌실주위백질연화증의 발생률에서도 유의한 차이가 없었다.

Hanigan 등<sup>13)</sup>은 대상 환아 111명 중 출생 체중 500 g에서 999 g의 미숙아와 1,000 g에서 1,500 g의 미숙아 2군으로 나뉘서 예방적으로 indomethacin을 투여하였을 때, 1,000 g 이상의 미숙아에게 indomethacin은 뇌실내출혈을 예방하는데 유용하였으나 1,000 g 미만의 미숙아에 있어서 예방효과는 없는 것으로 보고하였다. Kumar 등<sup>12)</sup>의 연구에서도 출생 체중 750 g에서 1,250 g 사이의 115명의 미숙아를 대상으로 연구한 결과 750 g에서 999 g의 미숙아 환아에서 indomethacin 투여시 3단계 또는 4단계 뇌실내출혈의 빈도가 대조군보다 오히려 증가( $P=0.03$ , RR 2.05, 95% CI 1.29-3.26)하였다. 또한 뇌실내출혈에서 indomethacin의 예방적 투여에 대한 연구는 Clyman<sup>18)</sup>이 10개의 센터를 분석한 결과 대조군에서 제 3단계 또는 제 4단계 뇌실내출혈의 발생율이 24±4%로 높은 병원에서는 indomethacin의 예방 효과가 뚜렷하였으나 6±2%로 낮은 병원에서는 심한 뇌실내출혈에 대한 indomethacin의 예방효과는 없는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 재태연령 29주, 출생체중 1,000 g 미만의 뇌실내출혈의 위험성이 높은 고위험군 환아들만을 대상으로 하였다. 더군다나 대조군에서 제 3단계 이상의 뇌실내출혈은 12.7%로 Clyman<sup>18)</sup>의 비교에 따르면 상대적으로 낮은 발생율을 보이므로 저용량의 indomethacin을 투여하여 뇌실내출혈의 빈도를 더욱더 낮추는 것은 어려울 수 있다. 오히려 두 군사이에 통계적 의미는 떨어지나 예방군에서 뇌실내출혈의 발생율이 증가하였고(17.9% vs 12.7%), 이는 초극소 저출생체중아에게 예방용량의 indomethacin을 투여하여 얻는 이득이 없음을 시사한다.

Osborn 등<sup>28)</sup>은 재태연령이 어리고, 동맥관이 클수록 생후 첫날 상대정맥 혈류량과 뇌와 신체에 공급하는 혈류량이 감소하며, 이는 3단계 이상의 심한 뇌실내출혈과 연관이 있다고 하였고, 재태연령이 어릴수록 indomethacin의 투여로 동맥관이 잘 수축하지 않으며 그에 따른 상대정맥 혈류량의 감소와 함께 뇌실내출혈의 예방효과는 떨어진다고 하였다. Schmidt 등<sup>29)</sup>은 출생 체중 1,000 g 미만의 1,203명의 초극소 저출생체중아를 대상으로 예방적으로 indomethacin을 투여하여 3단계 이상의 심한 뇌실내출혈의 빈도는 줄일 수 있었으나 대상 환아들을 18개월 추적 관찰하여 뇌신경발달 정도를 비교해 보았을 때는 차이가 없다는 점을 들어 indomethacin 투여로 뇌혈관 수축이 일어나 뇌혈류의 감소에 의한 저산소증, 뇌허혈 손상이 일어날 수 있으며 궁극적으로는 뇌신경발달에 차이가 없음을 설명하였다.

Indomethacin 투여에 따른 부작용으로는 궤뇨, creatinine 수치 증가, 저나트륨혈증, 장관혈류의 감소, 폐고혈압증, 뇌 혈류 속도 감소, 혈소판 응집의 장애, 괴사성 장염, 장관 천공 등을 들 수 있다<sup>3, 16)</sup>.

Rennie 등<sup>30)</sup>의 연구에서 출생 체중 1,750 g 미만의 50명의 미숙아를 대상으로 indomethacin을 예방적으로 투여한 결과 뇌실내출혈의 빈도의 감소는 없었으며 오히려 출혈 시간이 연장되었고, 위장관 출혈의 빈도가 증가한다고 하였고, Fujii 등<sup>2)</sup>은 출생 후 48시간 이내 indomethacin을 투여한 경우 장관 천공을 동반

한 괴사성 장염의 위험성이 증가한다고 보고하였다. 또한 Fowlie<sup>31)</sup>는 indomethacin 투여군과 placebo 투여군에서 사망률, 기관지폐이형성증, 미숙아 망막증, 패혈증의 빈도에는 차이가 없었으나 indomethacin 투여군에서 일시적인 신기능 장애와 괴사성 장염이 증가한다고 보고하여 예방적 indomethacin의 보편적 사용에 대한 제한점을 제시하였다.

본 연구에서는 예방군과 대조군과의 비교에서 사망률, 폐출혈, 기관지폐이형성증, 괴사성 장염, 위장관 출혈, 신기능의 장애에 있어서는 유의한 차이는 없었다. 그러나 자발성 회장 천공의 경우, 대조군에서 없었던 반면에 예방군에서 3례(10.7%)가 있었으며, 괴사성 장염에서 장관이 천공된 경우와 합을 두 군 사이에 비교한 경우에도 예방군에서는 14.3%인 반면에 대조군에서는 1.8%로 예방군에서 의미있게 높았다. 또한 완전 장관영양에 도달한 시기는 예방군에서 유의하게 늦었는데, 특히 재태연령 25주 이상인 환아들의 경우에서 24주 이하의 경우와 비교하여 의미있게 늦었다. 그 이유로 25주 이상의 환아들에서 장천공이나 동맥관결찰술의 비율이 상대적으로 예방군에서 높았기 때문에 그만큼 완전장관영양에 도달한 기간이 늦어졌을 가능성이 많았을 것으로 생각된다. 본 연구의 결과, indomethacin의 투여로 위장관 혈관의 수축이 일어나 혈류의 장애를 초래할 수 있으며<sup>32)</sup> 장관 천공의 위험성을 높이고 장관영양의 진행에 있어서 역영향을 미칠 수 있음을 보여준다.

결론적으로 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아의 고위험도의 환아에서 예방적으로 indomethacin을 사용하여 뇌실내출혈이나 증상이 있는 동맥관개존증의 발생율을 감소시키진 못하였고, 오히려 장관영양의 진행이 늦어지고 장관 혈류에 장애를 초래하여 장천공을 초래할 가능성이 있음을 알 수 있었다. 이는 초극소 저출생체중아에서 동맥관개존증과 뇌실내출혈을 막기 위해 다른 약제나 방법이 필요함을 시사한다. 다만 본 연구에서는 대상 환아들의 수가 적고, 출생 후 예방적으로 indomethacin을 사용하기 전 뇌실내출혈의 정도를 확인하지 않아서 그 효과를 정확히 비교할 수 없었다는 한계가 있으며 좀 더 많은 초극소 저출생체중아들을 대상으로 indomethacin의 뇌실내출혈과 동맥관개존증에 대한 예방 효과 및 부작용에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적** : 신생아 중환자실에서 환자 치료의 질적, 양적 성장으로 인해 초극소 저출생체중아의 생존률은 많은 향상을 보였음에도 불구하고 동맥관개존증 및 뇌실내출혈과 연관된 이환율 및 사망률은 높은 실정이다. 이에 저자들은 초극소 저출생체중아에서 동맥관개존증과 뇌실내출혈을 예방하기 위한 시도된 약물 중 indomethacin의 예방적 투여에 대한 효과와 부작용을 분석하고자 하였다.

**방법** : 2004년 6월부터 2006년 4월까지 삼성서울병원 신생아

집중치료실에 입원한 재태연령 29주, 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아 84명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. Indomethacin을 생후 6시간 이내에 24시간 간격으로 0.1 mg/kg를 투여받은 예방군 28명과 대조군 56명으로 분류하여 두 군의 인구학적 및 주산기 인자, 동맥관개존증과 뇌실내출혈의 발생을 및 합병증과 사망률에 대해서 비교하였다.

**결과** : 인구학적 및 주산기 인자로서 재태연령과 출생체중은 각각 예방군에서  $25.1 \pm 1.3$ 주,  $746 \pm 132$  g이었으며 대조군에서는  $25.2 \pm 1.6$ 주,  $738 \pm 142$  g으로 두 군간에 차이가 없었다. 그 외 여성 비, 부당경량아, 쌍생아의 비율, 1분 및 5분 아프가 점수, 분만 방법, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 산전 스테로이드 투여, 호흡곤란증후군의 유무, 용모양막염의 여부에서도 두 군간에 차이가 없었다. Indomethacin의 예방효과가 있을 것이라 기대했던 동맥관개존증과 3도 이상의 고도의 뇌실내출혈의 발생 비율에서는 두 군간에 의미 있는 차이는 없었다. 그러나 첫 번째 치료적 indomethacin이 투여된 빈도는 예방군에서 더 많았고 indomethacin 투여된 시간은 예방군에서 유의하게 늦었다. 사망률은 두 군 사이에 차이가 없었고 합병증과 관련된 인자로 폐출혈, 기흉, 기관지폐이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염의 발생에서는 유의한 차이는 없었다. 그러나 자발성 회장 천공의 발생은 대조군에서는 없었던 반면에 예방군에서는 10.7%로 나타났고, 괴사성 장염에서 천공된 경우를 합한 경우에도 예방군에서 의미있게 증가하였다. 또한 완전장관영양에 도달한 시기는 예방군에서  $31.5 \pm 17.1$ 일이었고, 대조군에서는  $22.1 \pm 7.6$ 일로 예방군에서 유의하게 늦었다. 태변이 배출되는 데까지 걸린 기간과, 위장관 출혈의 발생빈도, 신 기능의 손상 정도의 평가에서는 두 군간의 의미있는 차이는 없었다.

**결론** : 초극소 저출생체중아에서 출생 후 저용량 indomethacin을 예방적으로 사용하여 뇌실내출혈이나 동맥관개존증의 비율을 감소시키진 못하였고, 오히려 장관 천공의 비율을 증가시키고 장관영양의 진행이 늦어지는 부작용을 초래할 수 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) Roze JC, Breart G. Care of very premature infants : looking to the future. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;117(1 Suppl):29-32.
- 2) Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. J Perinatol 2002; 22:535-40.
- 3) Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neonatol 2001;6:63-73.
- 4) Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage : a multicenter randomized trial. J Pediatr 1994;124:951-5.

- 5) Gould SJ, Howard S. An immunohistochemical study of the germinal layer in the late gestation human fetal brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1987;13:421-37.
- 6) Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant: current concepts. Part II. *Ann Neurol* 1989;25:109-16.
- 7) Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002;29:745-63.
- 8) Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1982;306:506-10.
- 9) Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE, et al. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr* 1996;128:631-7.
- 10) Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Kleinman CS, Pitt BR, Taylor KJ, et al. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1985;107:937-43.
- 11) Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke* 1992;23:1132-7.
- 12) Kumar Nair PA, Pai MG, Gazal HA, Da Costa DE, Al Khusaiby SM. Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatr* 2004;41:551-8.
- 13) Hanigan WC, Kennedy G, Roemisch F, Anderson R, Cusack T, Powers W. Administration of indomethacin for the prevention of periventricular-intraventricular hemorrhage in high-risk neonates. *J Pediatr* 1988;112:941-7.
- 14) Colditz P, Murphy D, Rolfe P, Wikinson AR. Effect of infusion rate of indomethacin on cerebrovascular responses in the preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:8-12.
- 15) Lee YK, Kim HS, Park KR, Park JD, Kim BI, Kim WH, et al. Comparison of continuous versus intermittent infusion of indomethacin in PDA of preterm. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:599-605.
- 16) Seok EJ, Kim EJ, Jeon SS, Seo SS. Effect of indomethacin therapy on prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight. *J Korean Soc Neonatol* 1998;5:34-8.
- 17) Shenoi A, Narang A, Bhakoo ON, Bidwai PS. Clinical profile and management of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian Pediatr* 1991;28:125-30.
- 18) Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
- 19) Papile LA, Bunstein J, Bunstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a controlled double blind study. *Pediatrics* 1979; 63:73-9.
- 20) Walsh M, Kliegman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
- 21) Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
- 22) 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.
- 23) Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002;110:10.
- 24) Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman RI. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71.
- 25) Andrew W. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001;6:135-46.
- 26) Pryds O, Greisen G, Johansen KH. Indomethacin and cerebral blood flow in premature infants treated for patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 1988;147:315-6.
- 27) Pourcyrous M, Leffler CW, Bada HS, Korones SB, Busija DW. Brain superoxide anion generation in asphyxiated piglets and the effect of indomethacin in therapeutic dose. *Pediatr Res* 1993;34:366-9.
- 28) Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:477-82.
- 29) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
- 30) Rennie JM, Doyle J, Cooke PWI. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Arch J Dis Child* 1986; 61:233-8.
- 31) Fowlie PW. Prophylactic indomethacin: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74:81-7.
- 32) Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8.