

혈역학적으로 의미있는 선천성 심기형을 가진 극소 저체중 출생아의 임상경과 및 예후

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실, 흉부외과학교실*

유혜수 · 김지은 · 박수경 · 서현주 · 정유진 · 최서희 · 정수인 · 김성훈
양지혁* · 허 준 · 장윤실 · 전태국* · 강이석 · 박원순 · 박표원* · 이흥재

= Abstract =

Clinical course and prognosis of hemodynamically significant congenital heart defects in very low birth weight infants

Hye Soo Yoo, M.D., Ji Eun Kim, M.D., Soo Kyoung Park, M.D., Hyun Ju Seo, M.D.
Yoo Jin Jeong, M.D., Seo Heui Chio, M.D., Soo In Jeong, M.D., Sung Hoon Kim, M.D.
Ji Hyuk Yang, M.D.*, June Huh, M.D., Yun Sil Chang, M.D., Tae Gook Jun, M.D.*
I Seok Kang, M.D., Won Soon Park, M.D., Pyo Won Park, M.D.* and Heung Jae Lee, M.D.

Department of pediatrics, Department of thoracic and cardiovascular surgery*
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study investigated the clinical course and prognostic factor of very low birth weight infants hemodynamically significant congenital heart defects (CHDs).

Methods : Medical records of 1,098 VLBW with birth weight <1,500 g who had been admitted to the neonatal intensive care unit of Samsung Medical Center from October 1994 to December 2007 were reviewed retrospectively. The data of these patients with hemodynamically significant CHD (n=33) were compared with those without CHD (n=1,065).

Results : The incidence of CHD was 3.0% (33 patients). 7 patients (21%) had CHD combined with the congenital abnormalities or chromosomal disorders. The most common CHD was a ventricular septal defect. The incidence of intrauterine retardation was higher in patients with CHD than in patients without CHD (34% vs. 20%), but there were no significant differences in gestational age, birth weight, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing severe intraventricular hemorrhage (\geq Gr III), and periventricular leukomalacia. Cardiac surgery was performed on (39%). Nine patients received staged operations, and 10 patients received early intervention. The overall mortality who had CHD was higher than in the patients who did not have CHD (27% vs. 16%). In patients with CHD, congenital abnormalities or chromosomal disorders were more important factors for increased mortality (86% vs. 11% than that of complexity of CHD (19% vs. 42%).

Conclusion : The most important prognostic factors of VLBW with CHD are the associated congenital abnormalities or chromosomal disorders. (*Korean J Pediatr* 2009; 52: 481-487)

Key Words : Infant, Very Low Birth Weight, Congenital Heart Defects, Congenital Abnormalities, Chromosome Disorders

서 론

최근 신생아 집중 치료술의 발달로 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아(very low birth weight infants, VLBWI)의 생존율이 급속하게 증가하고 있다¹⁾. 한편, 선천성 심기형은 신생아 선천 기형의 중요한 형태인데, 이의 예후 또한 심장 수술의 술기 발달로 향상되고 있다. 심기형을 가진 2,500 g 미만의 저체중 출생아(low birth weight infants, LBWI)에 대해 많은 연구가 이

Received : 2 September 2008, Revised : 5 November 2008

Accepted : 9 November 2008

Address for correspondence: Won Soon Park, MD

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center #50, Ilwon-Dong, Gangnam-Gu, Seoul, Korea, 135-710

Tel : +82. 2-3410-3523, Fax : +82. 2-3410-0043

E-mail : wonspark@skku.edu

*This work was supported by a grant funded by the In-Sung Foundation Medical Research (C-A6-821-1).

루어지고 있으며¹⁻¹²⁾, 이들의 생존이 점차 높아지고 있다.

그럼에도 불구하고 혈액학적으로 의미 있는 선천성 심기형 (congenital heart defect)을 가진 VLBWI들은 정상 VLBWI, 또는 선천성 심기형을 가진 만삭 정상아에 비해 높은 유병률과 사망률을 보인다^{1, 11, 13)}. VLBWI에서 선천성 심기형은 진단에서 치료까지 많은 어려움이 있으며, 이는 VLBWI의 생리학적 미숙성과 신체적 절대적 크기 등 다양한 문제와 연관되어 있다¹⁴⁻¹⁸⁾. 심초음파 검사의 정확성이 떨어지며²⁾, 심도자술 등 다른 정밀검사 및 시술에도 제한이 있으며, 수술과 그 전후의 내과적 치료에도 많은 어려움이 있다^{2, 3, 6, 7)}. 이에 대해, 조기 수술 보다는 수술 전 체중 증가를 통해 불리함을 극복하려 했으나, 이런 노력 또한 이들의 생존율을 향상시키지 못했다⁶⁾.

이에 본 저자들은 단일기관에서 혈액학적으로 의미 있는 선천성 심기형을 가진 극소 저체중 출생아의 임상경과 및 치료성적을 알아보고 이에 미치는 인자들을 확인해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

1994년 1월부터 2007년 12월까지 13년 동안 삼성서울병원 신생아 집중 치료실에 입원하였던 VLBWI 1,098명 모두를 대상으로 하였다. 이들 중 혈액학적으로 의미있는 심기형을 가진 환자 33명을 심기형군으로 분류하였고, 나머지 환아를 대조군이라 하였다. 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하였고, 심기형군은 신체검진, 흉부 X 선 사진, 심초음파로 진단하였으며, 단순 미숙아 동맥관 개존증(Patent ductus arteriosus, PDA), 심방 중격 결손(Atrial septal defect, ASD), 이엽성 대동맥 판막(Bicuspid aortic valve), 선천성 승모판 역류(Congenital mitral valve insufficiency)를 제외하였다. 심기형군은 ASD를 제외한 다른 기형을 동반하지 않은 심실 중격 결손(Ventricular septal defect, VSD) 환아들을 단순 심기형군(simple CHD), 두 가지 이상의 심기형을 동반한 환아들을 복합 심기형군(complex CHD)으로 분류하였다. 조기중재는 첫 입원기간 동안 완화 또는 교정 시술(수술, 심도자술)을 시행하는 것, 지연중재는 첫 입원기간 동안에는 내과적 치료를 유지하고, 퇴원 후 수술 또는 심도자술을 시행하는 것으로 정의하였다⁶⁾.

환아들의 의무기록을 분석하여, 각 군별 인구학적, 주산기 인자로서 출생체중, 재태연령, 성 비, 1분 및 5분 아프가 점수, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 자궁 내 성장 지연, 산전 스테로이드 투여, 신생아 호흡 곤란 증후군의 차이를 조사 하였다.

합병증과 관련된 인자로는 사망률, 기관지폐 형성 이상, 인공호흡기 적용 기간, 뇌실 내 출혈, 낭종성 뇌실주위 백질 연화증, 미숙아 망막증, 완전장관 영양 도달일, 괴사성 장염 발생율을 조사 하였다. 또한 심기형군의 내과적, 외과적 치료, 사망원인, 합병증을 조사하였고, 동반 선천기형 및 염색체 이상을 확인하였다.

기관지폐 형성 이상은 교정연령 36주에 정상 산소포화도를 유지하기 위해 보조적인 산소 투여가 필요하고 흉부 방사선 소견이 기관지폐 형성 이상에 합당한 경우로 정의하였다¹⁹⁾.

괴사성 장염은 Bell stage²⁰⁾에 따라 2단계 이상인 경우, 미숙아 망막증은 레이저치료가 필요한 고도의 망막증의 경우, 뇌실내 출혈은 Papile 등²¹⁾의 분류에 따라 뇌 초음파검사에서 3도 이상의 고도의 뇌실내 출혈이 있는 경우 산정하였다. 낭종성 뇌실주위 백질 연화증은 뇌 초음파검사서 뇌실주위의 낭종이 있는 경우 산정하였다^{22, 23)}.

2. 통계처리

연속 변수는 평균±표준편차로 표현하였고, 그 평균값을 두 군 사이에 unpaired Student t-test 로 비교하였으며, 독립변수는 두 군 사이의 빈도 차를 Chi-square test 또는 fisher's exact test로 비교하였다. 두 군간의 각 변수의 비교는 모든 분석에서 $P < 0.05$ 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주 하였다.

결 과

1. 인구학적 및 주산기 인자

총 VLBWI 1,098명 중 33명(3%)에서 선천성 심기형이 있었다. 심기형군(n=33)의 재태기간은 평균 $28^{-3} \pm 3^{+2}$, 출생 체중은 평균 $1,070 \pm 271$ g이었고, 대조군(n=1,065)의 재태기간은 평균 $29^{+2} \pm 3^{+2}$, 출생체중은 평균 $1,065 \pm 235$ g이었다. 출생체중, 재태기간, 성 비, 1분 및 5분 아프가 점수, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 산전 스테로이드 투여, 호흡 곤란 증후군의 발생은 심기형군과 대조군 사이에서 유의한 차이가 없었다. 자궁 내 성장 지연은 대조군에서 20%였으나, 심기형군에서는 34%로 의미 있게 증가되어 있었다 ($P=0.012$, Table 1).

2. 진단과 동반 선천기형 및 염색체 이상

심기형군의 심기형 진단은 단순 심기형군이(VSD, ASD+VSD) 21명(64%)이었고, 복합 심기형군은 12명(36%)으로 양대혈관 우심실 기실(Double-outlet right ventricle, DORV) 3명(9%), 폐동맥 폐쇄(Pulmonary atresia with or without VSD, PA with or without VSD) 4명(12%), 팔로의 4정(Tetralogy of Fallot, TOF) 2명(6%), 심실 중격 결손이 있는 완전 대혈관 전위(Complete transposition of the great arteries, TGA) 1명(3%), 우대동맥궁, 심각한 좌 폐동맥 형성부전(right aortic arch with severe hypoplastic left pulmonary artery) 1명(3%), 폐동맥 협착이 있는 부분 폐정맥 환류 이상(partial anomalous pulmonary venous return with Pulmonary stenosis, PAPVR with PS) 1명(3%)이 있었다.

심기형군에서 심혈관계 이외의 선천기형 및 염색체 이상을 동반한 환아는 총 7명으로 21%이었다. 다운증후군(down syn-

Table 1. Comparison of Dermographic and Perinatal Factors in the Congenital Heart Defect Group with Those in the Control Group

	Control group (n=1,065)	CHD group (n=33)	P-value
Gestational age* (week+day)	28 ³ ±3 ² (22 ² -36 ⁶)	29 ² ±3 ² (25 ⁰ -27 ¹)	0.070
Birth weight (g)*	1,070±271 g (419-1,490 g)	1,065±235 g (653-1,490 g)	0.919
Male gender (%)	530 (50%)	30 (51%)	0.893
IUGR	206 (20%)	20 (34%)	0.012
Apgar score			
1 min*	4±2	5±2	0.485
5 min*	7±2	7±1	0.411
IVF (%)	198 (19%)	4 (12%)	0.493
Maternal PIH (%)	224 (21%)	6 (18%)	0.830
Maternal DM (%)	34 (3%)	1 (3%)	1.000
Antenatal steroid (%)	652 (61%)	10 (30%)	0.463
C sec delivery (%)	763 (72%)	29 (88%)	0.047
RDS (%)	675 (64%)	24 (72%)	0.358

*Mean ± SD (minimum-maximum)

Abbreviation: CHD, congenital heart defect; IUGR, intrauterine growth retardation; IVF, in vitro fertilization; PIH, pregnancy induced hypertension; DM, diabetes mellitus; RDS, respiratory distress syndrome

Table 2. Treatment in Very Low Birth Weight Infants with Congenital Heart Defects

	Simple CHD (n=21)	Complex CHD (n=12)	Total (n=33)
Treatment	9 (42.8%)	12 (100%)	21 (64%)
Medicatl Tx.	6 (28.5%)	11 (92%)	17 (52%)
Prostaglandin E1	0 (0.0%)	4 (33%)	4 (12%)
Tx. of heart failure	6 (28.5%)	11 (92%)	17 (52%)
Surgical Tx.	4 (19.0%)	9 (75%)	13 (39%)
In NICU*	2 (9.5%)	4 (33%)	6 (18%)
Staged operations†	2 (9.5%)	7 (58%)	9 (27%)
After discharge‡	2 (9.5%)	2 (17%)	4 (12%)

*the patients who have an operation in NICU

†the patients who have staged operations

‡the patients who have the first operation after discharge

Abbreviation: CHD, congenital heart defect; Tx, treatment; NICU, neonatal intensive care unit

Table 3. Characteristics of Patients who Received the Operation

	No.	Operation	Age [†]	Weight [‡]
Staged operation	6	Pulmonary artery banding operation → Total correction	20±9*	1,223±380 g*
	3	Shunt operation → Rastelli operation	34±27*	2,478±596 g*
One stage operation	2	VSD patch closure	250±53*	6,000±900 g*
	1	Shunt	216	6,200 g
	1	PAPVR repair, Pulmonary, Valvotomy MPA angioplasty, ASD closure	352	9,170 g

*Mean±SD, †Age at operation (days), ‡Weight at operation

Abbreviations: VSD, ventricular septal defect; ASD, atrial septal defect; MPA, main pulmonary artery; PAPVR, Partial anomalous pulmonary venous return)

drome) 2예, 1번 염색체 결실(46XX del(1)) 1예, 상기도 기형을 동반한 묘성 증후군(cri-du chat syndrome) 1예, Dandy walker 증후군 1예, 소뇌낭종(cerebellar cyst), 말굽신장(horse shoe kidney), 흔들 의자 바닥발(Rocker bottom feet) 1예, 횡격막 탈장(diaphragmatic hernia) 1예, 사지의 다발성기형, 양측 이형성 신장을 가진 진단되지 않은 증후군 1예가 있었다.

3. 치료

심기형군에서 증상으로 인해 치료가 필요했던 환아는 21명(64%)였고, 내과적 치료는 17명(51%), 수술적 치료는 13명(39%)이 받았다. 4명의 환아가 Prostaglandin E1을 사용하였고, 심부전은 13명(39%)에서 발생하였다. 수술은 단순 심기형에서 4명(19%), 복합 심기형에서 9명(75%)이 시행 받았고, 9명이 다단계 수술을, 10명은 조기 중재시술을 받았다(Table 2).

이들의 첫번째 수술시기는 평균 28±25일, 수술당시 체중은 평균 1,340±765 g 이었다. 6명은 폐혈류 과다로 폐동맥 교약 수술(Pulmonary artery banding operation)을 신생아 중환자실 내에서 시행 하였다(수술시기 20±9일, 수술 당시 체중 1,223±380 g). 반대로 3명의 환아는 폐혈류 유지를 위하여 Prostaglandin E1으로 동맥관 개존을 유지하였고, 체중 증가 후 단락수술, 완전교정 수술을 시행 하였다(수술시기 34±27일, 수술 당시 체중 2,478±596 g) (Table 3). 수술적 치료를 받은 환아 13명 중 2명(15%)이 사망하였으며, 한명은 술 뒤 심기능 저하로, 다른 한명은 완전 교정술을 시행 받았으나, 동반 기형으로 사망하였다(상기도 기형을 동반한 묘성 증후군).

4. 합병증과 사망률

합병증은 미숙아 망막증, 3단계 이상 뇌실내 출혈, 낭종성 뇌실 주위 백질 연화증, 기관지폐 형성 이상, 괴사성 장염, 완전장관 영양 도달시간, 정맥영양 시행기간은 두 군간에 의미있는 차이가 없었다. 그러나 인공 호흡기 적용기간은 대조군에서는 15±27일인데 비해, 심기형군에서는 30±50일로 증가되었다($P=0.022$, Table 4).

사망률은 심기형군 27%로 대조군 16% 보다 높았다($P=0.042$). 재원일수는 심기형군이 76±60일로 대조군이 63±42일에 비해

Table 4. Comparison of the Complications in the Congenital Heart Defect Group with Those in the Control Group

	Control group (n=1,065)	CHD group (n=33)	P-value
Mortality (%)	149 (14)	9 (27)	0.042
Hospital day (day)*	63±42	76±60	0.114
BPD (%)	160 (15)	6 (18)	0.625
Ventilator care (day)*	15±27	30±50	0.022
NEC (%)	45 (4)	3 (9)	0.172
Full enteral feeding (day)*	25±22	32±29	0.160
TPN (day)*	19±19	23±26	0.192
IVH (≥Gr III) (%)	42 (4)	2 (7)	0.454
PVL(%)	46 (4)	3 (9)	0.170
ROP(%)	131 (12)	5 (16)	0.100
Bwt gain (g) 28 days*	1,365±341	1,311±281	0.426

*Mean ± SD

Abbreviations : CHD, congenital heart disease; BPD, broncho-pulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; TPN, total parenteral nutrition; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular malacia; ROP, retinopathy of prematurity; Bwt, body weight

Table 5. Main Causes of Death in Very Low Birth Weight Infants with Hemodynamically Significant Congenital Heart Defects

	Simple CHD (n=21)	Complex CHD (n=12)	Total death
With Congenital anomaly or chromosomal abnormality (n=7)	3/4* (14%)	3/3† (27%)	6 (86%)‡
Without Congenital anomaly or chromosomal abnormality (n=26)	1/17§ (5%)	2/9 (15%)	3 (11%)¶
Total death	4 (19%)**	5 (42%)††	9‡‡

*:§ 6.2% vs. 75% (P=0.013), †:|| 22% vs. 100% (P=0.045)

‡:¶ 11% vs. 86% (P=0.000), **:†† 75% vs. 100% (P=1.000)

§:|| 6.2% vs. 22% (P=0.530), **:†† 23% vs. 41% (P=0.230)

Abbreviation : CHD, congenital heart defect

길었으나, 통계적 유의성은 없었다(P=0.114). 사망한 심기형군의 특징을 살펴보면, 총 9명이었으며, 평균 재태 연령 29⁺³±2⁻², 평균 출생 체중 973±235 g으로, 생존한 환아에 비해 재태 연령은 차이가 없었으나, 출생체중이 작았다(P=0.038). 사망나이는 평균 41±38일이었고, 3명의 환아는 DORV, 2명은 PA, 1명은 TGA, 3명은 VSD를 가졌다. 사망원인으로 2명은 다기형 동반으로 적극적인 치료를 하지 않았으며, 4명은 동반기형으로, 2명은 심기형으로, 1명은 기관지폐 형성 이상으로 사망하였다. 심기형과 관련되어 사망한 환아중 1명은 PA, PDA 환아로 심도자술을 통한 판막 성형술 후 심근기능저하로 사망, 1명은 TGA 환아로 생후4일째 심기능 저하, 폐혈증으로 사망하였다.

5. 심기형의 복합성 유무와 동반 선천기형 및 염색체 이상에 따른 사망률 여부

본 연구에서 심기형군의 사망률은 선천기형 및 염색체 이상을 동반한 경우 6명(86%)으로 동반하지 않은 군 3명(11%)에 비해 의미 있게 증가하였다(P<0.005). 선천기형 및 염색체 이상을 동반한 환아 중 단순 심기형을 가진 환아에서의 사망률은 75%, 복합 심기형을 가진 환아에서의 사망률은 100%였으며(P=0.136), 선천기형 및 염색체 이상을 동반하지 않았던 환아 중에서 단순 심기형을 가진 환아의 사망률은 6%, 복합 심기형을 가진 환아의 사망률은 22% (P=0.530)로 심기형의 복합성 여부에 따른 사망률의 차이는 없었다(P=0.230). 특히 동반기형이 없는 심기형 환아에서 사망률은 11% (3/22명)로 정상 VLBWI와 차이를 보이지 않았다(P=0.815, Table 5).

고 찰

VLBWI 1,098명 중 33명(3%)에서 선천성 심기형이 있었다. 이는 만삭아의 발생률 1.4%에 비하여 높았으나, 타 연구에서 시행된 LBWI의 발생률 8%와 비교해서는 낮았다^{17, 24, 25}. 그러나 VLBWI의 선천성 심기형에 대한 연구가 적고, 본 연구는 단일 3차 병원에서 시행하였기에 발생률을 비교하기에는 제한점이 많다. 심기형의 종류로는 심실 중격 결손(VSD)이 가장 많았고, 대동맥 축삭(Coarctation of Aorta, CoA)은 없었다⁵. 서구에서는 VLBWI에서 심장수술의 가장 흔한 원인이 CoA 인데 비해, 우리나라의 CoA의 발생률이 서구에 비해 적다는 것은 다른 많은 연구들과 일치하는 소견이다²⁶.

최근 많은 연구에서 심기형을 가진 2,500 g 미만의 LBWI에서 조기 중재를 선호하고 있으며, 적극적인 완전 교정수술을 시행하고 있다. 본 연구에서도 증상이 심하지 않았던 3명을 제외하고 조기 중재수술을 시행하였다. 폐동맥 교약술을 신생아 중환자실에서 시행하면서, 좀더 적은 체중에서도 적극적인 수술이 가능하였다. VLBWI의 중환자실 내 수술은 환아를 이동함으로써 발생할 수 있는 혈액학적 불안정, 저체온, 정맥 주사관과 기도삽관 튜브 유지의 어려움을 감소시키며 치료의 연속성을 유지할 수 있었으며, 감염의 위험성에는 차이를 보이지 않았다²⁷⁻³⁰.

폐혈류 유지를 위해 단락수술이 필요한 심기형을 가진 VLBWI에서 조기 단락수술은 체중 증가에 따른 단락혈류 감소 때문에, 초기에 동맥관 개존 또는 측부혈관을 통해 폐혈류를 유지 시키고, 체중 증가 후 단락수술을 원칙으로 한다. 그러나 과거에는 체중증가의 부진과 합병증으로 조기 사망하는 사례가 많아 위 시도는 성공하지 못하였다⁶. 본 연구에서는 수술 전 적극적인 장관영양과 총정맥영양을 시행하여 심기형군과 대조군 사이의 생후 28일째 체중 차이는 없었으며, 이와 같은 적극적인 영양공급은 적절한 체중 증가를 가능하게 하였고 안정적인 상태에서 단락수술을 시행하여 유병율과 사망률을 감소시킨 것으로 추정된다.

미숙성과 관련된 합병증 치료 또한 심기형을 가지고 있지 않은 VLBWI에 비해 많은 어려움이 있다. 심기형군에서 괴사성 장염의 발생율이 증가하였으며, 특히 장기간 prostaglandin E1 치료를 받은 환아(64일, 70일)에서는 반복적인 괴사성 장염을 보였고, 완전 장관영양에의 도달 시간 또한 길었다³¹⁾. 이는 동맥관개존을 통한 단락 양 증가로 심박출량이 감소되었기 때문이다^{9, 20, 32-34)}.

선천성 심기형을 가진 환아에서 기관지폐 형성 이상은 이들의 사망률을 증가시킨다. 특히 중증도의 기관지폐 형성 이상과 단심실 기형을 가진 환아에서는 50%이상의 사망률을 보인다¹⁰⁾. 일반적으로 기관지폐 형성 이상을 가진 VLBWI에서 고탄산증은 허용되고 있다. 그러나 심기형을 가진 환아에서 고탄산증은 폐혈관 수축을 일으키며, 낮은 pH는 심기능을 저하시킨다. 반대로 저탄산증은 미숙아에서 뇌실주위 백질 연화증³⁵⁾, 뇌성마비³⁶⁾, 기관지폐 형성 이상³⁷⁾의 발생율을 증가시킨다. 그러므로, 이산화탄소 농도를 35 mmHg (PaCO₂ ≥35 mmHg) 이상 유지하면서 어느 시점까지 허용할 지에 대해서는 각 심기형의 종류에 따라 정해야 한다⁷⁾. 최근 신생아 집중 치료술의 발달로, 심기형을 가진 환아에서 기관지폐 형성 이상의 발생율이 감소되고 있다. 본 연구에서도 기관지폐 형성 이상의 유병률, 이와 관련된 사망률의 차이를 보이지 않고 있다. 비록 심기형군에서 기계호흡기 적용기간이 길었으나, 이는 수술 또는 동반 기형 때문이었다.

뇌실내 출혈은 대부분 출생 후 첫 72시간 전에 발생하며, 특히 30주 미만, 출생체중 1,000 g 미만의 환아에서 발생위험이 높다. 개심술을 시행한 환아는 수술 중 심폐기를 사용하며, 이로 인한 혈액학적 불안정과 해파린의 사용 등으로 뇌실내 출혈의 발생율이 높다³⁸⁾. 그러나 Dees 등⁹⁾의 연구결과 심기형을 가진 LBWI에 심각한 뇌실내 출혈의 발생이 정상 LBWI에 비해 낮았으며, 그 외 다른 연구에서도 심기형을 가진 LBWI에서 증가하지 않았다⁴⁾. 본 연구에서도 두군간의 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이들은 체중이 2,000 g에 이를 때 까지는 심폐 우회술을 통한 개심술을 시행하지 않았고, 혈액학적으로 안정해지는 생후 1주일 이후 수술을 시행함으로써, 수술 중 혈액학의 안정성을 유지할 수 있었다.

수술이 필요한 미숙아 망막증은 심기형군에서 발생율이 증가하였으나, 통계적 의미는 없었다. 청색형 심기형을 가진 환아에서는 낮은 산소 농도로 미숙아 망막증이 적게 발생한다고 생각될 수 있으나, 실제 저산소증의 에피소드 또한 미숙아 망막증 발생의 위험 요인이다^{39, 40)}.

이들의 생존율은 많은 향상을 보였으나, 여전히 두 군간의 사망률의 차이를 보이고 있다. Kramer 등¹⁴⁾은 선천성 심기형을 가진 환아에서 선천기형 또는 염색체 이상이 13-20% 동반되었고^{14-16, 41)}, 본 연구에서도 유사한 발생율을 보였다. 정상 환아에 비해 높은 선천기형 및 염색체 이상의 발생율은 심기형군에서 사망률을 증가시켰다. 동반 선천기형 및 염색체 이상이 있는 환아에서 예후가 불량하였고, 단순 심기형과 복합 심기형 여부는 예후와 상관관계를 보이지 않았다. 특히 동반기형이 없는 심기형 환아는 정

상 VLBWI의 사망률과 차이를 보이지 않았다. 이는 혈액학적으로 의미있는 심기형을 가진 VLBWI에서 선천기형 및 염색체 이상이 없다면, 정상 VLBWI와 대등한 생존율도 기대할 수 있다는 의미로 신생아 집중 치료술의 발달을 시사하는 것으로 해석될 수 있겠다.

본 연구는 혈액학적으로 의미있는 심기형을 가진 VLBWI에 대해 단일 3차 기관에 입원하였던 환아를 대상으로 시행되었고, 심기형군의 절대 수가 부족하였으며, 후향적 연구로 분석에 제한점이 있었다. 이런 제한점에도 불구하고 최근 심기형군의 생존율이 향상되었음을 명백하게 보여 주었다. 이는 신생아 중환자실 치료 기술이 발달함에 따라 수술 전, 후 적극적인 장관 영양과 칼로리 공급을 통한 체중증가, 그리고 신생아 중환자실 내에서의 수술 발달로 수술 직후 합병증 감소와 적극적인 수술이 가능하였기 때문이다. 그러나 동반 선천기형 및 염색체 이상을 가진 VLBWI에서의 사망률은 향상되지 못하였다. 향후 이들에게서도 기저 심기형 뿐 아니라 동반기형에 대한 적극적인 치료와 수술적 교정이 필요하다.

요 약

목적 : 본 연구는 단일 기관에서 혈액학적으로 의미 있는 선천성 심기형을 가진 극소 저체중 출생아의 임상경과와 치료성적 및 예후 인자를 알아보고자 하였다.

방법 : 1994년 11월부터 2007년 12월까지 13년간 삼성서울병원 신생아 집중치료실에 입원하였던 출생 체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 1,098명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 선천성 심기형을 가진 대상아 33명의 임상경과, 합병증, 예후를 조사하였고 이들을 대조군 1,065명과 비교하였다.

결과 : 총 극소 저체중 출생아 1,098명 중 33명(3%)에서 선천성 심기형이 있었으며, 이들 중 7명(21%)에서 선천기형 및 염색체 이상을 동반하였다. 심기형 종류로는 심실 중격 결손이 21명(64%)으로 가장 많았다. 자궁 내 성장 지연은 심기형군이 대조군에 비해 높았으나(34% vs. 20%), 재태기간, 출생체중, 신생아 호흡 곤란 중후군, 기관지폐 형성 이상, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈, 그리고 낭종성 뇌실주위 백질 연화증의 빈도는 심기형군과 대조군 사이에 차이가 없었다. 심장수술은 단순 심기형에서 4명(19%), 복합 심기형에서 9명(75%)에게 시행되었고, 9명(69%)이 다단계 수술을, 10명(77%)은 조기 중재수술을 받았다.

심기형군의 사망률은 대조군에 비해 증가되어 있었고(27% vs. 16%), 특히 염색체 이상 및 다발성 기형을 동반한 경우에만 증가되었고(86% vs. 11%), 그 외 단순, 복합 심기형 여부(19% vs. 42%)와는 상관관계가 없었다.

결론 : 극소 저체중 출생아에서 발생한 선천성 심기형의 예후는 심기형 자체의 복잡성 보다는 동반된 선천 기형 및 염색체 이상이 결정한다.

References

- 1) Beyens T, Biarent D, Bouton JM, Demanet H, Viart P, Dessy H, et al. Cardiac surgery with extracorporeal circulation in 23 infants weighing 2,500 g or less: short and intermediate term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:165-72.
- 2) Dorfman AL, Levine JC, Colan SD, Geva T. Accuracy of echocardiography in low birth weight infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2005;115:102-7.
- 3) Sutton N, Lock JE, Geggel RL. Cardiac catheterization in infants weighing less than 1,500 grams. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:948-56.
- 4) Reddy VM, Hanley FL. Cardiac surgery in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:91-5.
- 5) Levin DL, Stanger P, Kitterman JA, Heymann MA. Congenital heart disease in low birth weight infants. *Circulation* 1975;52:500-3.
- 6) Chang AC, Hanley FL, Lock JE, Castaneda AR, Wessel DL. Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J Pediatr* 1994;124:461-6.
- 7) Ades A, Johnson BA, Berger S. Management of low birth weight infants with congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2005;32:999-1015, x-xi.
- 8) Oppido G, Napoleone CP, Formigari R, Gabbieri D, Pacini D, Frascaroli G, et al. Outcome of cardiac surgery in low birth weight and premature infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:44-53.
- 9) Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP, Dodd DA. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *J Pediatr* 2000;137:653-9.
- 10) McMahon CJ, Penny DJ, Nelson DP, Ades AM, Al Maskary S, Speer M, et al. Preterm infants with congenital heart disease and bronchopulmonary dysplasia: postoperative course and outcome after cardiac surgery. *Pediatrics* 2005; 116:423-30.
- 11) Reddy VM, McElhinney DB, Sagrado T, Parry AJ, Teitel DF, Hanley FL. Results of 102 cases of complete repair of congenital heart defects in patients weighing 700 to 2500 grams. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:324-31.
- 12) Kopf GS, Mello DM. Surgery for congenital heart disease in low-birth weight neonates: a comprehensive statewide Connecticut program to improve outcomes. *Conn Med* 2003;67: 327-32.
- 13) Rossi AF, Seiden HS, Sadeghi AM, Nguyen KH, Quintana CS, Gross RP, et al. The outcome of cardiac operations in infants weighing two kilograms or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:28-35.
- 14) Kramer HH, Trampisch HJ, Rammos S, Giese A. Birth weight of children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1990;149:752-7.
- 15) Levy RJ, Rosenthal A, Fyler DC, Nadas AS. Birthweight of infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1978;132:249-54.
- 16) Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:1273-81.
- 17) Andrews RE, Simpson JM, Sharland GK, Sullivan ID, Yates RW. Outcome after preterm delivery of infants antenatally diagnosed with congenital heart disease. *J Pediatr* 2006;148: 213-6.
- 18) Friedman AH, Fahey JT. The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. *Semin Perinatol* 1993;17:106-21.
- 19) Walsh MC, Szefer S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006;117:S52-6.
- 20) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:179-201.
- 21) 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.
- 22) Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2006;82:827-35.
- 23) Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:719-27.
- 24) Hamilton BE, Minino AM, Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2005. *Pediatrics* 2007;119:345-60.
- 25) Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-6.
- 26) Lee HJ, Kang IS, Ko JG, Kwon TC, Kil HR, Kim NS, et al. Cardiovascular disease. In: 2007.1, editor. *Textbook of Pediatrics*. Seoul: An, H.S., 2001:676.
- 27) Lee GY, Sohn YB, Kim MJ, Jeon GW, Shim JW, Chang YS, et al. Outcome following surgical closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants in neonatal intensive care unit. *Yonsei Med J* 2008;49:265-71.
- 28) Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, Lacy SP, Ittenbach R, Stephens P, et al. A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *Pediatrics* 2003;112:1298-301.
- 29) Finer NN, Woo BC, Hayashi A, Hayes B. Neonatal surgery: intensive care unit versus operating room. *J Pediatr Surg* 1993;28:645-9.
- 30) Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. *Ann Thorac Surg* 1989;48:386-9.
- 31) Martinez-Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997;71:292-8.
- 32) Cheng W, Leung MP, Tam PK. Surgical intervention in necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *Pediatr Surg Int* 1999;15:492-5.
- 33) Leung MP, Chau KT, Hui PW, Tam AY, Chan FL, Lai CL, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic

- congenital heart disease. *J Pediatr* 1988;113:1044-6.
- 34) Hebra A, Brown MF, Hirschl RB, McGeehin K, O'Neill JA Jr, Norwood WI, et al. Mesenteric ischemia in hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr Surg* 1993;28:606-11.
- 35) Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:560-2.
- 36) Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001;50:712-9.
- 37) Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115:115-20.
- 38) Pawade A, Waterson K, Laussen P, Karl TR, Mee RB. Cardiopulmonary bypass in neonates weighing less than 2.5 kg: analysis of the risk factors for early and late mortality. *J Card Surg* 1993;8:1-8.
- 39) Katzman GH, Satish M. Screening term LGA neonates for hypoglycemia: the Colorado vs. the Portland Intrauterine Growth Chart. *J Perinatol* 1987;7:44-6.
- 40) Katzman G, Satish M, Krishnan V. Hypoxemia and retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987;80:972.
- 41) Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations: questions on inheritance. Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:756-63.