

과체중 신생아의 평가 및 처치

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박 민 수

Evaluation and Management of Macrosomic Neonates

Min Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

과체중아와 부당 중량아는 그 의미에 있어서 차이가 있음에도 불구하고 일반적으로 출생체중 4,000 g을 초과한 경우를 지칭하는 것으로 쓰여져 왔다. 과체중아(macrosomia)는 재태연령이나 성별과 상관없이 출생체중만을 가지고 4,000 g을 초과하는 신생아로 정의되어 왔으나,¹ 1991년 미국 산부인과학회에서는 출생체중 4,500 g 이상인 신생아로 정의를 바꾸었다.² 그러나 이 경우에도 신체 비율(body proportion)에 따라 그 의미가 다르게 나타날 수 있다는 지적이 있다. 예를 들어, Sacks 등은 당뇨병 임신 과체중아에서의 견위대 두위 비가 비당뇨성 임신의 과체중아에 비해 커서 견난산(shoulder dystocia)의 위험이 증가한다고 보고하였다.³ 또한 불균형적 과체중아(disproportionate macrosomia, 높은 Ponderal index)에서 신생아 합병증의 빈도가 증가한다고 알려져 있다. 최근 들어 성별 재태연령에 따른 출생체중을 기준으로 80백분위, 90백분위 또는 95백분위를 초과하는 경우로 정의를 하기도 하지만, 가장 협의의 정의는 성별 재태연령에 따른 출생체중의 분포를 기준으로 볼 때 +2 SD을 넘는 신생아를 지칭하는 것이다.¹

과체중아 발생 빈도는 점차 증가하는 것으로 보고되고 있다. 이는 임신성 당뇨의 발생빈도의 증가와 상관관계가 있는 것으로 분석되지만, 실제로 과체중아의

79%는 당불내성을 보이지 않는 산모에서 출생한 것으로 보고되었다. 산과통계협력조사(Obstetrical statistical cooperative study)에 의하면 4,000 g을 초과하는 신생아는 5.3%, 4,500 g을 초과하는 신생아는 0.4%로 보고되었다. 이 연구에 따르면 과체중아 중 과속아 15.4%, 산모의 병적 비만 10.0%, 당뇨병 산모 9.2%, 임신성 당뇨 산모 6.4%, 비만 산모 5.6%로 보고되고 있으며, 인종 및 종족에 따른 영향이 크다고 나타났다.² 체중분포에 영향을 주는 인자로는 재태연령, 산모의 체격(신장 포함) 및 유전적 요인, 사회경제적 신분, 종족 또는 인종, 고도, 성별, 출산경력, 영양 상태, 흡연, 알코올 섭취, 산모의 질환 등이 있으나, 이 모든 인자가 중대한 영향을 주는 것은 아니다. 과체중아는 크게 나누어 당뇨병 임신과 비당뇨성 임신에 의한 것으로 구분할 수 있다. 비당뇨성 임신에는 유전적 또는 부모의 영향을 받는 정상 균형적 과체중아, Beckwith-Wiedemann 증후군이나 특발성 또는 가족성 과인슐린혈성 저혈당증(랑게르한스섬세포종)과 같은 선천성 고인슐린혈증후군, 그외에 Perlman 증후군이나 Simpson-Golabi-Behmel 증후군과 같이 원인이 밝혀지지 않은 증후군 등이 포함된다.

당뇨병 모체의 아기 (Infant of diabetic mother, IDM)

모체의 당뇨병 또는 임신성 당뇨병은 유전적, 가족적 요인 외에 과체중아의 가장 잘 알려진 대표적인 원인으

주관책임자: 박민수, 135-270, 서울시 강남구 도곡동 146-92 연세대학교 의과대학 소아과학교실
전화: (02)3497-3351·전송: (02)3461-9473
E-mail: minspark@yumc.yonsei.ac.kr

로서 당뇨병 모체의 아기의 출생후 여러 질환의 발생 위험이 높고, 응급을 요하는 치료가 필요한 경우가 많아 그 의의가 더 부각되고 있다. 다행히도 임신 중 또는 분만후의 적절한 의학적 조치로 인해 그 예후는 크게 향상되었다. 당뇨병 모체의 아기에게 흔히 나타날수 있는 질환으로는 주산기 가사, 견난산 및 상완신경총마비와 같은 분만손상, 저혈당증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 적혈구증가, 고빌리루빈혈증, 혈소판감소증, 호흡곤란증, 비후성 심근병증 외에도 선천성 기형을 동반하는 빈도가 증가한다.⁴

주산기 가사는 그 정의에 따라 당뇨병 모체의 아기에서 발생하는 빈도가 달라지나 현재까지 알려진 바로는 산모의 신증, 분만전 고혈당증 및 미숙아 만이 유의한 상관관계를 나타내며, 아기의 크기는 주산기 가사의 발생 빈도와 연관이 없는 것으로 보고되고 있다.⁵ 오히려 최근 연구에서는 과체중아의 병태생리학적 원인으로 알려진 insulin-like growth factor (IGF) 체계가 가사에 의한 뇌손상에 있어서 신경보호적인 작용을 하는 것으로 생각되고 있다.⁶

당뇨병 모체의 아기의 분만시 견난산의 위험도가 증가되는 것으로 보고되고 있는데, 전체 인구 모집단의 기초 위험도가 0.9% 인데 반해서 아기의 출생체중이 4,500~4,999 g 에서는 7.3%, 5,000 g 을 초과하는 경우는 14.6%의 발병율을 보이고 있다.² 모체의 당뇨병과 흡입술 또는 점자를 이용한 분만 보조수단이 동원된 경우 위험도는 더욱 증가한다. California-wide data에 의하면 같은 체중군이라도 모체가 당뇨병이 없이 분만 보조수단을 사용하지 않은 군과 당뇨병 모체에서 분만 보조수단이 사용된 군에서의 견난산의 빈도는 후자에서 월등히 높게 나타났다.⁷

견난산과 연관되어 당뇨병 모체의 아기는 분만손상의 위험이 높아지는데 대표적으로 상완신경총 손상은 1,000 g 출생아 당 0.5~2.6명 정도의 발생빈도를 보인다. Brigham and Women's Hospital 통계에 의하면 상완신경총 손상의 예측 위험인자로 모체의 당뇨병이 있는 경우 교차비(odd's ratio)가 3.19로 증가되며, 출생체중에 따라서는 4,000 g 초과 시 9.56, 4,500 g 초과시 17.94, 5,000 g 초과시 45.15로 증가된다고 보고하였다.⁸ 대부분의 상완신경총 손상은 특

별한 치료없이도 자연치유되며, 주로 보존적 치료로서 물리치료를 하면서 관찰해 볼수 있다. 아직도 미세수술 및 신경조직이식술의 적응증이나 시기에 대해서는 논란이 많다. 예후를 결정하는 요소로는 손상의 정도, 회복의 증거 및 근전도 결과 등이 있으며, 조기 수술적 치료로 효과를 기대할수 있는 환자를 선별하는데 사용된다.

당뇨병 모체의 아기는 출생후 저혈당증에 빠지는 경우가 많은데 저혈당증은 전체 만삭아 출생 중 0.5~4%에서 발생하는데 비해 당뇨병 모체의 아기에서는 약 40% 정도에서 발생한다. 병태생리학적 기전은 Pederson 가설로 설명하는데 즉, 산모의 고혈당증은 태아의 고혈당증을 일으키며, 태아의 체장의 과자극에 의해 태아의 고인슐린혈증이 발생하게 된다. 출생과 동시에 당분 공급이 중단되게 되면, 신생아의 고인슐린혈증에 의해 저혈당증이 발생하게 된다. 이와 동시에 글루카곤 및 에피네프린의 분비는 상대적으로 저하되어 저혈당증 발생에 추가적인 기여를 하게 된다.⁹ 이러한 환자의 평가로는 출생후 혈액화학적 및 증상적 저혈당증의 유무를 확인하여야 한다. 출생후 첫 2시간 동안에는 30분 간격으로 Chemstrip이나 Dextrostix 등으로 혈당을 검사하고, 생후 6~8시간까지는 1~2시간 간격으로 검사하며, 그후 24시간까지는 4시간 간격으로 검사하여 혈당이 안정화되는지를 확인하여야 한다. 정상 신생아에서는 혈당이 첫 1~3시간에는 35 mg/dL 이상, 3~24시간에는 40 mg/dL 이상, 24시간 이후에는 45 mg/dL 이상이다. 저혈당에 의한 증상으로는 흔한 순서대로 근경련(jitteriness) 또는 진전(tremor), 무표정, 청색증, 경련, 간헐적 무호흡이나 빈호흡, 약하거나 날카로운 울음, 무기력 또는 기면 상태, 수유 곤란과 눈동자를 굴리는 증상 등이 나타나며, 심한 경우 발한, 창백, 저체온 및 심 정지가 발생할 수도 있다. 치료는 증상이 있는 저혈당증이 있는 경우 우선 10% 포도당 2 mL/kg (200 mg/kg)를 정맥내 일시주사하며, 경련이 동반된 경우는 4 mL/kg를 주사한다. 유지요법으로는 8 mg/kg/min로 포도당을 주입하며, 포도당액의 농도를 15~20%까지 증가시킬 수 있다. 단, 20% 포도당액을 주입함에도 불구하고 저혈당증이 조절이 되지 않으면, 고인슐린혈증이 있는 것으로 판단하여 diazo-

xide를 투여하며, 반응이 없을 경우 octreotide를 투여하며, 이 모든 약물치료에도 반응이 없는 경우 부분적 췌장절제술을 시행한다. 무증상적 저혈당의 경우 포도당을 4 mg/kg/min으로 주입하며, 혈당에 따라 서서히 감량한다. 혈당이 정상인 고위험 신생아의 경우 경구 또는 비관을 통해 모유나 조제분유를 생후 1~3시간부터 2~3시간 간격으로 2~3일간 수유한다. 수유가 어렵거나, 무증상적 저혈당이 발생하면 포도당을 4 mg/kg/min으로 주입한다.¹⁰

모체의 당뇨병의 중증도는 저칼슘혈증 발생과 직접적으로 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 당뇨병이 심한 경우 모체에서 저마그네슘혈증이 발생하게 되는데 이는 태아 저마그네슘혈증을 일으키고 이로 인해 부갑상선 호르몬의 반응이 저하되어 저칼슘혈증을 악화시킬 수도 있다. 증상이 있는 저칼슘혈증은 10% calcium gluconate를 서서히 정맥주사하여 조절할수 있으며, 이에 반응하지 않고 저마그네슘혈증이 동반된 경우는 50% MgSO₄를 0.2 mL/kg/d (4 mEq/mL)로 정맥주사 또는 경구투여 한다.

적혈구증가는 당뇨병 모체의 아기의 약 12%에서 발생하며, 모체의 당뇨병 조절 상태와 적혈구증가 발생 사이에 상관관계가 성립되어 있다. 태아 고혈당증과 고인슐린혈증은 산소소비율을 증가시켜 태아 저산소혈증을 야기시키며, 이는 적혈구조혈인자의 생산과 분비를 자극하여 적혈구조혈이 증가되어 나타난다. 또한 적혈구의 양적 증가에 의해 혈중 빌리루빈치의 증가가 동반되기도 한다. 이러한 환아에 있어서는 일상적으로 헤마토크릿을 스크린하여야 하며, 저혈당증과 동반된 적혈구증가는 알부민이나 생리식염수를 사용하여 동량적 교환수혈을 시행하여 헤마토크릿을 낮춰주어야 한다. 특히, 신장백 혈전증과 같은 적혈구증가의 합병증의 발생에 유의하여야 한다.¹¹

재태연령이 같은 경우라면 당뇨병 모체의 아기에서는 호흡곤란증의 발생 위험도가 더 높은 것으로 알려져 있으며, 이는 고인슐린혈증의 코르티솔 작용에 대한 길항 효과로 폐성숙도를 저하시키기 때문인 것으로 알려져 있다. 그러나 만삭에 가까운 경우 당뇨병 모체의 아기에서의 호흡곤란증의 발생 빈도는 그리 높지 않은 것으로 보고되고 있다.

당뇨병 모체의 아기의 약 30~50%에서는 심비대가 관찰되는데 이는 심근내에 지방 및 글리코겐의 축적이 증가되어 나타난다. 약 5~10%에서는 심부전이 동반되기도 한다. 치료로는 propranolol을 사용하며, digoxin과 같은 심근수축촉진제의 사용은 금기시 되고 있다.

당뇨병 모체의 아기에서 동반되는 선천성 기형의 빈도는 3배 정도 증가하는 것으로 보고되고 있으며, 이러한 선천성 기형은 당뇨병 모체의 아기의 주산기 사망 원인의 50%에 해당한다.¹² 특히 주된 선천성 기형의 발생은 모체의 당뇨병 진단시의 최고 식전 혈당치와 비례하며, 혈당치가 120 mg/dL 미만인 경우 2.1%; 121~260 mg/dL인 경우, 5.2%; 260 mg/dL를 초과하는 경우, 30.4%의 발생 빈도를 나타낸다. 선천성 기형은 여러기관에 다발성으로 나타날수 있으며 주된 기형의 절대적 발생 위험도는 전체인구 모집단에서 100명의 출생아 중 2.3명인데 반해 당뇨병 모체의 아기에서는 100명 당 12.1명의 빈도를 보인다. 이중 심혈관계 기형이 가장 많고(6.1/100 출생아), 다음으로 중추신경계 기형이 많다(2.5/100 출생아). 상대적 위험도는 비당뇨성 모체의 아기에게 비해 5.2배로 나타나며, 심혈관계 기형은 12.9배로 폐동맥폐쇄, 우심증, 대혈관전위, 심실중격결손, 동맥관개존증 등이 많으며, 중추신경계 기형은 7.4배로 수두증, 척추이분증, 무뇌증과 동반된 척추이분증, 단독의 무뇌증 등이 주로 발생한다. 이외에도 구개파열, 결손증, 후비공폐쇄, 유문협착, 요도하열증, 사지의 굴곡구축, 천골형성부전 등이 동반되기도 한다.¹³

비당뇨병 모체의 아기

1. Beckwith-Wiedemann 증후군 (BWS)

Beckwith-Wiedemann 증후군은 선천성 발육과도 증후군으로 체헤르니아, 대설, 컷바퀴의 움푹패이거나 주름진 모양, 거구증을 특징으로 한다. 특히 Wilm's tumor나 간모세포종, 신경모세포종, 횡문근육종 등과 같은 종양이 소아기에 발생할 위험성이 높은 질환이다.¹⁴ 진단은 주로 임상적 소견을 근거로 하며, 약 1% 이하의 경우 염색체 11p15의 이상이 나타난다. 분자

유전학적 검사로 약 50%의 환자에서 *KCNQ1OT1*의 메틸화 손실을 발견할수 있으며, 10~20%에서는 염색체 11p15의 부성 이체성이 발견된다. 또한 *CDKN1C* (*p57 KIP2*) 유전자의 돌연변이가 발견되기도 한다. 이 질환과 유관한 OMIM에 등록된 유전인자로는 H19, BWS, IGF2, TH, LQT1, *CDKN1C* 등이 있다. 그러나 대부분의 환자는 정상적인 염색체를 가지고 있으며, 약 85%는 가족력이 없고 15% 정도에서 이 질환의 상염색체우성 전파와 일치하는 가족력이 있다. 기저 유전학적 기전을 밝혀내는 것은 재발 위험을 결정짓는데 큰 도움을 준다.^{15,16} 이 질환과 동반되어 저혈당증이 약 30~50% 정도 발생하는데 이에 따라 생후 첫 1주간은 조기에 주의하여 저혈당증 발생을 모니터해야 하며 중추신경계 합병증의 위험을 줄이기 위해 조기에 대처해야할 필요가 있다. 그러나 대부분의 경우 증상이 없으며, 첫 3일내에 소실된다. 신생아기 이후까지 지속적 수유나 부분적 채장절제술을 필요로 하는 저혈당증이 지속되는 경우는 5% 미만에서 발생할수 있다. 또한 지발성 저혈당증이 나타날수 있으므로 저혈당증의 증상에 대해 보호자에게 주지시켜야 한다.¹⁷ 저혈당증 외에도 제류가 있는 경우 출생후 조기에 수술적 복원이 필요하며,¹⁸ 대설로 인해 기관내 삽관시 어려움을 겪을 수도 있다.¹⁹ 대설에 대한 조치는 성형외과, 치과교정과 및 언어 병리사가 팀을 이루어 진행하는 것이 좋으며, 문제가 되는 경우는 혀의 크기를 줄여주는 수술을 약 2~4세경에 시행할 수도 있다. 수술 전이나 심장기형이 의심되는 경우 심전도 및 심초음파검사를 해야 한다. 양측 다리 길이가 유의하게 차이가 나는 경우 정형외과적 수술이 필요할 수도 있다.

2. 기타 증후군

Perlman 증후군은 태아거구증, 양수과다, 근긴장도 저하, 내장기관비대, 잠복고환, Wilm's tumor를 동반한 신이형성증과 특징적인 얼굴모양(둥근 얼굴, 돌출된 이마, 넓고 함몰된 비교, 외번된 윗입술, 깊은 눈)을 가진다. Beckwith-Wiedemann 증후군과 감별해야 하는 질환으로 제류, 대설, 제헤르니아가 동반되지 않으며, 염색체 이상이 발견되지 않았으며, 수명이 짧은 영유아기에 사망하는 경우가 많고, BWS에서는 잠복고환

이 동반되지 않는데 반해서 Perlman 증후군에서는 남아의 모든 예에서 동반되는 차이가 있다.^{20,21} Simpson-Golabi-Behmel 증후군(SGBS)은 대설, 거구증, 신장 및 골격 기형을 동반하며 태생암의 발생 위험이 증가되는 증후군이다. 유전학적으로는 Xq26에 glypican-3 (GPC3) 유전인자내에 결손이나 점변이가 발견되기도 한다. 이 유전인자는 성장발달에 중요한 역할을 하는 heparan sulfate proteoglycan을 발현하며, 쥐나 초파리에서는 bone morphogenetic protein에 대한 세포반응을 조절하는 기능이 발견되어 SGBS의 분자생물학적 기전을 밝혀내는데 중요한 단서가 되고 있다.²² 또한 SGBS 환자 중 심장기형이 동반된 경우 이중 32%에서 GPC3의 돌연변이가 발견된 것이 보고되었다.²³ Macrocephaly-Cutis Marmorata-Telangiectatica Congenita는 태아발육과다, 거구증, 편측비대, 대두증, 비폐쇄성 수두증, 전두돌출, 근긴장도 저하, 발육지연, 관절운동과잉증, 소성 피부, 족지합지증, 다지증, 모세혈관 기형 및 화염상모반과 대리석형 피부를 특징으로 하며, 부정맥과 돌연사가 나타날수 있다.²⁴ 또한 Weaver 증후군은 거구증, 골연령 진행, 특징적인 안면 및 방사선학적 기형과 구축이 동반되는 증후군이다.²⁵ 이러한 증후군들은 모두 거구증을 공통적으로 가지고 있으며, 이로 인한 분만시의 위험성 증가 외에도 각각의 특징적 자연경과에 따른 문제점들을 안고 있어 감별해야할 질환으로 중요하다.

참 고 문 헌

- 1) Schwartz R, Teramo KA. What is the significance of macrosomia? *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1201-5.
- 2) Grassi AE, Giuliano MA. The neonate with macrosomia. *Clin Obstet Gynecol* 2000 ; 43 : 340-8.
- 3) Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: What's the problem? *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 775-81.
- 4) Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 ; 152 : 249-54.
- 5) Mimouni F, Menachem M, Siddiqi T, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 345-353.

- 6) Gluckman PD, Guan J, Williams C, Schepen A, Zheng R, Bennet L, Gunn A. Asphyxial brain injury: The role of IGF system. *Mol Cell Endocrinol* 1999 ; 140 : 95-9.
- 7) Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 476-80.
- 8) Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, Repke JT. Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1997 ; 89 : 643-7.
- 9) Kalhan S, Peter-Wohl S. Hypoglycemia: what is it for the neonate? *Am J Perinatol* 2000 ; 17 : 11-8.
- 10) Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1980 ; 97 : 295-8.
- 11) Iverson D, Brudenell MJ, Nicolaidis KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 1289-92.
- 12) Schaefer VM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 1165-71.
- 13) Beccera JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population-based case control study. *Pediatrics* 1990 ; 85 : 1-9.
- 14) Smith AC, Squire JA, Thorner P, Zielenska M, Shuman C, Grant R, Chitayat D, Nishikawa JL, Weksberg R. Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001 ; 4 : 550-8.
- 15) Slavotinek A, Gaunt L, Donnai D. Paternally inherited duplications of 11p15.5 and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1997 ; 34 : 819-26.
- 16) Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998 ; 79 : 253-9.
- 17) Engstrom W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1988 ; 147 : 450-7.
- 18) Elliott M and Maher ER. Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994 ; 31 : 560-4.
- 19) Weng EY, Mortier GR, Graham JM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1995 ; 34 : 317-26.
- 20) Henneveld HT, van Lingen RA, Hamel BC, Stolte-Dijkstra I, van Essen AJ. Perlman syndrome: four additional cases and review. *Am J Med Genet* 1999 ; 86 : 439-46.
- 21) Schilke K, Schaefer F, Waldherr R, Rohrschneider W, John C, Himbert U, Mayatepek E, Tariverdian G. A case of Perlman syndrome: fetal gigantism, renal dysplasia, and severe neurological deficits. *Am J Med Genet* 2000 ; 91 : 29-33.
- 22) DeBaun MR, Ess J, Saunders S. Simpson Golabi Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. *Mol Genet Metab* 2001 ; 72 : 279-86.
- 23) Lin AE, Neri G, Hughes-Benzie R, Weksberg R. Cardiac anomalies in the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 1999 ; 83 : 378-81.
- 24) Yano S, Watanabe Y. Association of arrhythmia and sudden death in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome. *Am J Med Genet* 2001 ; 102 : 149-52.
- 25) Proud VK, Braddock SR, Cook L, Weaver DD. Weaver syndrome: autosomal dominant inheritance of the disorder. *Am J Med Genet* 1998 ; 79 : 305-10.