

Risk Factors for Postoperative Cardiopulmonary Instability Following Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants

Soo Jung Kim, M.D., Jeong Eun Shin, M.D., Soon Min Lee, M.D., Ho Seon Eun, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., and Ran Namgung, M.D.

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

ABSTRACT

Purpose: Patent ductus arteriosus (PDA) is common in preterm infants, and about 30% of preterm infants undergo surgical ligation of the PDA. Cardiopulmonary instability, defined as hypotension and respiratory failure after PDA ligation, is reported to occur at a frequency of 40-50%. This study investigated the factors affecting cardiopulmonary instability after PDA ligation in preterm infants.

Methods: The medical records of 45 very low birth weight (VLBW) infants who underwent PDA ligation in the neonatal intensive care unit from January 2009 to December 2013 were analyzed retrospectively. PDA ligation was only performed when medical treatment for hemodynamically significant PDA failed or was contraindicated. The cases were categorized into the hemodynamic instability (n=20) and control (n=25) groups.

Results: Patients underwent ligation at the mean age of 14.3±13.3 days. There were no significant differences between groups in mortality or weaning from ventilation after PDA ligation. In the hemodynamic instability group, birth weight was significantly lower ($P=0.046$) and the pre-operation C-reactive protein (CRP) level was significantly higher ($P=0.042$) than in the control group. The use of high-frequency ventilation was higher in the hemodynamic instability group ($P=0.033$). There were no differences in use of inotropics, mean airway pressure at ligation, timing of ligation, or PDA size between groups. The birth weight and pre-operation CRP level at the time of ligation remained a significant risk factor for cardiopulmonary instability on multiple logistic regression analysis.

Conclusion: In VLBW infants, lower birth weight and a higher pre-operation CRP level are related to unstable conditions after PDA ligation.

Key Words: Patent ductus arteriosus, Ligation, Very low birth weight infants, Cardiopulmonary instability

Received: 1 July 2015

Revised: 7 September 2015

Accepted: 19 September 2015

Correspondence to:

Soon Min Lee, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3350

Fax: +82-2-3461-9473

E-mail: SMLEE@yuhs.ac

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA)은 미숙아의 50-80%에서 흔히 발생하며, 동맥관 개존증 결찰술은 약물치료에 실패하였거나 약물치료의 금기에 해당할 때 고려되고, 32주 미만의 미숙아에서 15-27%에서 시행되고 있다^{1,2)}. 동맥관 개존증 결찰술은 사망의 위험도를 감소시키지만 합병증 발생의 위험도를 증가시키므로 수술적 치료를 결정함에 있어 신중히 결정해야 한다³⁻⁵⁾.

동맥관 개존증 결찰술 후 발생한 심폐기능의 불안정성은 대표적인 수술 후 이상 반응으로써 post-ligation cardiac syndrome (PLCS)으로 명명되며, 이는 수술 후 혈압상승제가 필요한 저혈압 및 호흡부전을 특징으로 하며 보통 수술 후 6시간에서 24시간 사이에 발생하게 되고 약 50%의 빈도로 보고되고 있다^{6,7)}. 발생 기전으로는 수술 후 좌심실의 수축기능이 떨어지면서 전신 혈관 저항이 증가하고 전부하가 감소하는데^{6,8)}, 신생아의 심장근육은 후부하의 증가 및 전신 혈관 저항의 증가를 견디기 어려워 심폐기능의 불안정성이 발생하게 되는 것으로 알려져 있다^{9,10)}. 위험 인자로는 재태주령이 낮을수록 출생 후 나이가 어릴수록 잘 발생하고¹¹⁾, 예방적으로 Primacor® (milrinone, Sanofi Winthrop Industrie, SA)를 투여했을 때 심폐기능의 불안정성이 감소한다는 해외 보고는 있으나 국내 보고는 없는 실정이다⁹⁾.

본 연구는 약물 치료에 실패하여 동맥관 개존증 결찰술을 시행 받은 극소 저체중 출생아에서 수술 후 심폐기능의 불안정성 발생에 관련된 인자에 대해 분석하였다.

대상 및 방법

2009년 1월부터 2013년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 신생아 집중치료실에 입원한 극소 저체중 출생아 중 심장초음파를 통해 동맥관 개존증을 진단받고 혈액학적으로 의미있는 증상을 보이며 약물치료에 실패하여 수술을 시행한 45명을 대상으로 하였다. 동맥관 개존증의 진단은 수축기 또는 연속성 심잡음, 도약맥 또는 과도한 precordial pulse, 혈압이 유지되지 않는 경우, 장기적인 인공 환기 요법이 필요한 경우, 단순 흉부 방사선 촬영에서 폐울혈 및 심장비대 등이 보이는 경우 등의 혈액학적으로 의미있는 증상을 보인 경우 심장초음파 검사를 시행하였고, 큰 좌우 단락이 있는 경우로 정의하였다¹²⁾. 혈소판 수가 50,000/mm³ 미만이거나 출혈성 질환이 있는 경우, 혈장 creatinine이 1.8 mg/dL 이상인 경우 또는 Bell's staging criteria에 따라 진단된 괴사성 장염¹³⁾이 있는 경우는 약물치료의 금기로 정했고, 투여 금기증에 해당하는 경우는 수술을 시행하였다.

45명의 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 재태주령, 출

생 체중, 성별, 1분, 5분 아프가 점수, 부당 경량아 여부 등의 출생력과 출생 전 산모에 대한 스테로이드 투여 여부, 동맥관 개존증에 대해 약물치료를 시행한 경우 약물의 종류 및 치료 횟수, 동맥관 개존증 결찰술의 시행 시기, 인공 호흡기 사용 여부 및 사용 기간에 대해 조사하였다. 대상 환자의 평균 재태주령은 27.4±1.9주였으며, 평균 출생 체중은 935±254 g이었고 동맥관 개존증 결찰술은 평균 생후 14.3±13.3일에 시행하였다. 수술 전 인자로 동맥관 개존증의 크기, 심장비대 및 심방 중격 결손의 동반 유무, 수술 전 혈압상승제의 사용 유무, 인공호흡기 지표로서 수술 전 평균기도압(mean airway pressure, MAP), 흡입 산소농도(oxygen fraction in inspired air, FiO₂), 산소화 지표(oxygenation index)에 대해 조사하였다. 심장비대는 단순 흉부 방사선 사진 상 심장가슴비가 0.6 이상인 경우로 정의하였다¹⁴⁾. 또한 수술 전 혈액 검사를 시행하여 백혈구 수, 절대 호중구 수, 혈소판 수, blood urea nitrogen (BUN), creatinine 및 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 수치를 조사하였다. 수술 후 인자로는 인공호흡기 이탈 기간과 혈압상승제를 중단하기까지의 기간 및 입원 중 사망률을 조사하였다. 동반 질환으로 폐혈증은 수술 후 시행한 혈액 배양 검사상 균이 동정된 경우로 정의하였으며, 뇌실 내 출혈은 Papile 등¹⁵⁾의 분류에 따라 2단계 이상을 보인 경우로 정의하였고, 기관지폐 형성 이상은 NIH classification¹⁶⁾을 기준으로 진단하였으며, 미숙아 망막증은 ILCOR 국제분류법¹⁷⁾에 따라 2단계 이상으로 정의하였다.

동맥관 개존증 결찰술 후 발생한 심폐기능의 불안정성(post-ligation cardiac syndrome, PLCS)은 수술 후 혈압상승제가 필요한 저혈압 및 호흡부전을 특징으로 하며 보통 수술 후 6시간에서 24시간 사이에 발생하게 된다고 보고되고 있다^{6,7,18,19)}. 따라서 심폐기능 불안정성을 보인 군은 동맥관 개존증 결찰술 후 저혈압이 있어 혈압상승제(dopamine hydrochloride, dobutamine hydrochloride, epinephrine, norepinephrine bitartrate, milrinone)의 사용이 필요하거나 증량된 경우, 기계환기 치료의 지표가 상승되어 호흡부전의 악화 소견을 보이는 경우로 정의하였다⁶⁻⁸⁾. 저혈압은 교정 재태주령과 체중의 5백분위수 이하로 감소하며²⁰⁾, 혈압상승제의 투여가 필요한 경우로 정의하였다. 대상 환자 45명 중 심폐기능 불안정성을 보인 군은 20명이었고, 심폐기능 불안정성을 보이지 않은 대조군은 25명이었다.

통계적 분석으로 SPSS for Windows, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석을 시행하였다. 연속변수에 대해서는 Student *t*-test를 시행하였고, 명목변수에 대해서는 Chi-square test 및 Fisher's exact test를 시행하였다. 위험인자의 분석은 단변수 분석 상 *P*-value가 0.05 미만인 경우와 기존 연구에서 의미있는 위험인자인 동맥관 단락의 크기와 혈압상승제의 사용 여부를 대상으로 다중회귀분석을 시행하였다. 통계적 유의성은

P-value가 0.05 미만인 경우로 하였다.

결과

수술 후 24시간 이내에 심폐기능 불안정성이 발생한 군 20명의 평균 출생 체중은 841±257 g으로 대조군 980±199 g에 비해 불안정성 발생군이 더 낮았고(*P*=0.046), 재태주령은 27.5±2.4주로 대조군 27.3±1.4주에 비해 유의한 차이가 없었다. 성별, 1분, 5분 아프가 점수, 부당 경량아의 수, 출생 전 산모에 대한 스테로이드 투여 여부에는 유의한 차이가 없었으며, 동맥관 개존증에 대해 약물치료를 시행한 경우 약물의 종류 및 치료 횟수, 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 나이에도 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 수술 당시 인공호흡기의 사용 빈도는 두 군간에 차이가 없었으나, 심폐기능 불안정성 발생군에서 고빈도 환기요법의 사용이 20%로 대조군에 비해 유의하게 더 많았다(*P*=0.033, Table 1).

동맥관 개존증의 크기는 심폐기능 불안정성 발생군에서 2.7±1.1 mm였으며, 대조군에서 2.9±0.8 mm였고, 심장비대는 두 군에서 각각 35%, 40%로 유의한 차이가 없었다. 혈압상승제의 사용

Table 1. Clinical Characteristics of the Hemodynamic Instability and the Control Groups

	Hemodynamic instability group (n=20)	Control group (n=25)	<i>P</i> -value
Gestational age (wks)	27.5±2.4	27.3±1.4	NS
Birth weight (g)	841±257	980±199	0.046
Male:female	1:1.86	1:1.27	NS
Apgar 1 min	3.3±1.4	3.3±1.9	NS
Apgar 5 min	5.1±1.3	5.0±2.0	NS
SGA, n (%)	5 (25%)	2 (8%)	NS
Antenatal steroid, n (%)	14 (70%)	13 (52%)	NS
Medication before PDA ligation, n (%)			
None	11 (55%)	11 (44%)	NS
1 cycle of ibuprofen	7 (35%)	8 (32%)	NS
1 cycle of indomethacin	1 (5%)	2 (8%)	NS
2 cycles of ibuprofen	1 (5%)	2 (8%)	NS
3 cycles of ibuprofen	0 (0%)	2 (8%)	NS
Age at PDA ligation (d)	13.5±15.9	15.0±11.2	NS
Ventilator care (d)	52.8±35.7	47.2±32.2	NS
Use of ventilator, n (%)	20 (100%)	22 (88%)	NS
Use of HFOV, n (%)	4 (20%)	0 (0%)	0.033

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: SD, standard deviation; SGA, small for gestational age; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; NS, non-significant.

에 있어 Dopamine® (dopamine hydrochloride), Dobutamine® (dobutamine hydrochloride), Primacor® (milrinone)의 치료 요구도와 용량에 유의한 차이는 없었다. 인공호흡기 지표로서 평균 기도압과 흡입 산소농도, 산소화 지표에서도 유의한 차이가 없었다(Table 2).

수술 전 백혈구 수, 절대 호중구 수, 혈소판 수치에는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, BUN, creatinine 수치도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 수술 전 CRP는 불안정성 발생군에서 6.4±10.2 mg/L로 대조군 2.0±2.2 mg/L에 비해서 더 높았고 유의한 차이가 있었으며(*P*=0.042), reference value 8.0 mg/L를 초과한

Table 2. Pre-Operative Factors of the Hemodynamic Instability and the Control Groups

	Hemodynamic instability group (n=20)	Control group (n=25)	<i>P</i> -value
PDA size (mm)	2.7±1.1	2.9±0.8	NS
Cardiomegaly, n (%)	7 (35%)	10 (40%)	NS
ASD, n (%)	12 (60%)	18 (72%)	NS
Use of pre-operation Inotropics, n (%)	14 (70%)	16 (64%)	NS
Dopamine	13 (65%)	15 (60%)	NS
Dobutamine	8 (40%)	10 (40%)	NS
Milrinone	7 (35%)	8 (32%)	NS
Ventilator setting at operation			
MAP (mmHg)	8.3±1.3	8.2±1.0	NS
FiO ₂	0.2±0.3	0.2±0.3	NS
Oxygenation index	5.3±3.2	3.9±1.4	NS

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: SD, standard deviation; PDA, patent ductus arteriosus; ASD, atrial septal defect; MAP, mean airway pressure; FiO₂, oxygen fraction in inspired air; NS, non-significant.

Table 3. Laboratory Findings of the Hemodynamic Instability and the Control Groups

	Hemodynamic instability group (n=20)	Control group (n=25)	<i>P</i> -value
WBC (μL)	12,925±8,238	11,271±6,945	NS
ANC (μL)	110.1±44.4	118.7±58.0	NS
Platelet count (10 ³ /μL)	217.6±102.5	262.8±126.1	NS
BUN (mg/dL)	27.0±21.4	16.4±6.9	NS
Creatinine (mg/dL)	1.6±1.1	1.1±0.4	NS
Pre-operation CRP (mg/L)	6.4±10.2	2.0±2.2	0.042

Values are mean±SD.

Abbreviations: SD, standard deviation; WBC, white blood cells; ANC, absolute neutrophil count; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein; NS, non-significant.

환자는 불안정성 발생군에서 3명이었고 대조군은 없었다(Table 3).

수술 후 인공호흡기를 이탈하기까지의 기간은 심폐기능 불안정성 군에서 평균 34.1±31.0일, 대조군 30.2±23.5일로 유의한 차이는 없었고, 수술 후 혈압상승제를 중단하기까지의 기간은 심폐기능 불안정성 발생군에서 평균 6.6±11.6일, 대조군 2.6±8.4일로 심폐기능 불안정성 발생 군에서 대조군에 비해 더 길었으나 유의한 차이는 없었다. 혈액 배양 검사 상에서 증명된 패혈증은 심폐기능 불안정성 발생군에서 10%, 대조군에서 4%로 심폐기능 불안정성 발생군이 대조군보다 높았으나 수술 전후 7일 이내에는 발생하지 않았으며, 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 수술 후 뇌실 내 출혈 (intraventricular hemorrhage, IVH), 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP), 사망의 빈도도 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. Postoperative Factors in the Hemodynamic Instability and the Control Groups

	Hemodynamic instability group (n=20)	Control group (n=25)	p-value
Time to extubation after operation (d)	34.1±31.0	30.2±23.5	NS
Time to stop inotropics after operation (d)	6.6±11.6	2.6±8.4	NS
IVH, n (%)	5 (25%)	7 (28%)	NS
Sepsis, n (%)	2 (10%)	1 (4%)	NS
BPD, n (%)	19 (95%)	21 (84%)	NS
Moderate/severe BPD, n (%)	10 (50%)	14 (56%)	NS
ROP, n (%)	7 (35%)	10 (40%)	NS
Death, n (%)	4 (20%)	2 (8%)	NS

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: SD, standard deviation; IVH, intraventricular hemorrhage; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity; NS, non-significant.

Table 5. Risk Factor Analysis of Postoperative Hemodynamic Instability

	Odds ratio	95% CI	P-value
Birth weight	0.94	0.891-0.998	0.033
CRP before operation (mg/L)	1.31	1.018-5.916	0.010
Use of HFOV	1.25	0.942-3.012	NS
PDA size	1.15	0.891-0.998	NS
Use of inotropics	1.35	0.087-6.902	NS

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; PDA, patent ductus arteriosus; CI, confidential intervals; NS, non-significant.

수술 후 혈액학적 불안정성과 관련된 위험요인에 대해 다중 회귀분석을 시행한 결과, 출생 체중(OR=0.94, 95% confidence interval (CI) 0.891-0.998, P-value=0.033), 수술 전 CRP (OR=1.31, 95% CI 1.018-5.916, P-value=0.010)가 의미 있는 인자였다. 단변수 분석 상 의미 있는 위험 인자였던 고빈도 환기요법의 사용이나 그 외 동맥관 개존증의 크기, 혈압상승제의 사용은 다변수 분석에서 의미가 없었다(Table 5).

고찰

동맥관 개존증 결찰술은 미숙아의 사망을 감소시키는 필수적인 치료이지만 수술로 인한 위험성과 이상반응이 발생할 수 있어 유의해야 한다. 저자들은 극소 저체중 출생아의 동맥관 개존증 결찰술 후 발생하는 이상반응인 심폐기능의 불안정성을 보인 환자들을 대조군과 비교 분석하여 영향을 미치는 인자를 확인하고자 하였다.

동맥관 개존증의 수술적 결찰은 약물치료에 실패하였거나 약물치료의 금기에 해당할 때 고려되며, 32주 미만의 미숙아에서 15-27%에서 동맥관 개존증 결찰술이 시행된다¹⁾. 동맥관 개존증 결찰술의 시행 시기와 수술 대상에 대해서는 논쟁의 여지가 있으나 재태주령이 낮을수록, 출생 체중이 적을수록 약물치료에 실패하여 동맥관 개존증 결찰술을 시행하게 될 확률이 높다²¹⁾. 본 연구에서는 동맥관 개존증 진단 후 약물치료를 1주기 시행한 후 결찰술을 시행한 경우가 40%, 2주기 이상 약물치료 시행 후 결찰술을 시행한 경우는 11%였고, 평균 수술 시행일은 생후 14.3일 이었다. 타 보고에 의하면 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 환자는 사망이 0.5배 감소하며, 미숙아 망막증은 27%, 만성 폐질환은 67%, 괴사성 장염은 17%로 약물치료만 시행한 대조군에 비하여 더 많이 발생하였다²²⁻²⁴⁾. 본 연구에서는 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 전체 45명 중 89%에서 만성 폐질환이 발생하였으며, 38%에서 미숙아 망막증, 27%에서 뇌실 내 출혈이 발생하였고, 13%가 사망하였다.

동맥관 개존증의 수술 시기는 수술 후 경과에 영향을 미치는데, 적절한 수술 시기에 대해서는 정립되지 않았다. Vida 등의 연구에 따르면 재태주령 32주 미만의 미숙아의 40%가 수술을 받았고, 수술을 받은 환자들의 재태주령이 더 낮았으며 출생 체중이 더 적었고 저혈압의 발생률이 더 높았다²⁵⁾. 또한 수술 시기가 생후 21일 이내인 경우에 인공호흡기 사용 기간이 더 짧았으며 신생아 중환자실 입원 기간이 더 짧았고 저혈압, 기관지폐 형성 이상, 뇌실 내 출혈, 급성 신부전이 발생 할 위험이 더 낮았으며 신경 발달 장애의 발생 위험도 낮았다²⁶⁾. 다른 연구에서는 수술 시기가 생후 21일 이내인 경우에 수술 후 24시간 시점의 호흡산소농도가 낮았고 경구 영양을 시작하는 시기가 빨랐으며 체중 증가가 잘 되었다²⁷⁾. 본

연구에서는 평균 14일에 동맥관 개존증 결찰술이 시행되었고 21 일 이내 수술을 시행받은 경우가 전체 환자의 76%였다.

동맥관 개존증 결찰술에 따른 합병증으로는 수술 직후에 출혈, 유미흉, 기흉이 있을 수 있으며, 좌측 주기관지, 좌측 폐동맥 또는 대정맥의 폐색이 올 수 있다²²⁾. 뿐만 아니라 수술 후 좌심실의 후부하가 증가하는 것을 견디지 못하면서 급성 좌심실 부전의 위험이 증가하고 심폐기능의 불안정성이 발생하게 되는데 이것을 post-ligation cardiac syndrome이라고 하며⁹⁾, 1996년 Kimball 등에 의해서 동맥관 개존증 결찰술 후 심장 기능의 악화에 대해 처음 보고되었다²⁸⁾. PLCS는 수술 후 혈압상승제가 요구되는 저혈압 및 호흡부전을 특징으로 하며 보통 수술 후 6시간에서 24시간 사이에 발생하고 약 50%까지의 빈도로 보고되고 있다^{6,7,18,19)}. 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 65명의 미숙아 중 34%에서 수술 후 혈압 상승제의 도움이 필요하였으며, 출생 4주 이내 수술을 시행한 경우가 혈압상승제의 도움이 더 많이 필요하였고, 수술 시기가 수술 후 혈액학적 불안정성의 독립적인 위험인자임을 보고한 연구가 있었으며, 이는 발달 관련 인자와 육체적 성숙이 수술 후 심폐기능의 불안정성을 일으키는 병태생리와 연관됨을 보여주었다⁷⁾. 본 연구에서는 평균 14일에 수술이 시행되었고, 전체 환자의 76%가 생후 3주 이내에 수술을 시행받았으며, 두 군간의 평균 수술 시기의 차이를 확인할 수는 없었다. 한 연구에서는 32주 미만의 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 82명의 극소 저체중 출생아에서 대부분 수술 후 48시간 이내에 흡입산소농도 및 평균기도압이 의미 있게 증가하여 심폐기능의 불안정성이 나타남을 보여주었으며, 불안정성을 보인 경우 퇴원 전 사망의 가능성이 3배 높음을 보고하면서 수술 후 관리를 향상시켜 사망을 줄이는 것이 필요하다고 설명하였다²⁹⁾. 다른 연구로는 67명의 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 초극소 저체중 출생아 중 수술 후 1시간의 좌심실 출력이 200 mL/kg/min 미만인 경우, 24시간 이내 저혈압과 혈압상승제를 사용할 위험성의 유의한 예측인자임을 제시하였으며, milrinone을 수술 후 조기에 투여한 경우 수술 후 혈액학적 불안정을 0.31배 감소시킨다고 보고하였다⁹⁾. Catecholamine에 저항을 보이는 저혈압의 경우 예방적인 milrinone의 사용을 고려할 수 있으며, 이는 낮은 cortisol 농도와 관련되고 adrenal stimulation의 감소와 관련되어 있다³⁰⁾. 하지만 본 연구에서는 milrinone의 사용 여부 및 용량의 여부가 두 군 간에 차이가 없었고, 단독으로만 사용한 경우가 적어서 그 효과를 확인할 수는 없었다. PLCS에 대한 국내 연구에서는 재태주령 32주 미만의 극소 저체중 출생아에서 동맥관 개존증 결찰술을 시행한 18명 중 39%에서 혈액학적 불안정성이 발생하였으며, 불안정성 발생군에서 출생 체중과 수술 시 체중이 적었고 재원기간이 길었으며 심한 기관지폐이형성증의 빈도가 높았고 수술 전 흡입 산소농도가 높았다. 적은 출생 체중과 수술 시 체중, 수술 전 높은 산소 분압의 산소 투여가 동맥관 개존증 결찰술 후 혈

역학적 불안정성 발생의 위험인자가 될 수 있으며, 이는 기관지폐이형성증의 유병률 및 중증도와 재원기간을 증가시킬 수 있음을 보고하였다³⁰⁾.

수술 후 혈액학적 불안정성과 관련된 위험요인에 대한 연구에서는 재태주령이 낮을수록, 출생 체중이 적을수록 혈액학적 불안정성이 잘 발생된다는 해외보고가 있다¹¹⁾. Takahashi 등은 15명의 극소 저체중 출생아와 16명의 동맥관 개존증이 있는 만삭아를 비교했을 때 미숙아에서 좌심실 이완기말 용적, 일회 박출량, 심장 박출량, 박출률이 낮았고, 이것은 미숙아의 좌심실 저장 용량이 만삭아에 비해 작음을 보여주며 미숙아에서 수술 당시에 더 높은 인공호흡기 설정이 필요하고 수술 후 심근기능 부전을 초래할 수 있다는 것을 의미한다³¹⁾. 국내의 수술 후 혈액학적 불안정성과 관련된 위험 요인에 관한 기존 연구에서는 39%에서 혈액학적 불안정성이 발생하였고, 적은 출생 체중과 수술 시 체중, 수술 전 높은 산소 분압의 산소 투여가 위험인자로 보고되었으나, 표본 집단이 적고, 다변수 분석을 시행하지 않은 제한점을 보였다³⁰⁾. 본 연구에서는 극소 저체중 출생아에서 동맥관 개존증 결찰술을 시행하고 24시간 이내에 심폐기능 불안정성 발생이 44%에서 나타났으며, 불안정성 발생군에서 출생 체중이 더 적었고, 고빈도 환기요법의 사용이 더 많았으며, 수술 전 CRP가 더 높았다. 다중회귀분석을 시행한 결과 심폐기능 불안정성이 발생 할 오즈(Odds)가 출생 체중은 0.94였으며, 수술 직전 CRP 수치는 1.31이었다. 고빈도 환기요법의 사용이 불안정성 발생군에서 더 많았으나 다중회귀분석 상 유의한 위험인자로는 확인되지 않으므로 그 의미를 부여하기 어려우며, 해당 대상 환자 수가 적어 제한점을 보인다. 혈청 CRP는 두 군간에 유의한 차이를 보이지만, 실제 기준 값을 초과한 대상 환자의 수가 적기 때문에 추후 연구가 필요하며, 염증 상태가 수술 후 혈액학적 불안정성에 미치는 영향에 대한 기초 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 후향적으로 소수의 환자를 대상으로 하였으며, 동맥관 개존증이 기능적인 심초음파만으로 진단되었다는 점에서 제한점이 있다. 결론적으로 극소 저체중 출생아에서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개존증의 수술을 시행할 때 출생 체중이 적을수록, 수술 직전의 CRP 수치가 높을수록 수술 후 혈액학적 불안정성이 발생할 위험이 높으므로, 출생 체중이 적으며 수술 직전의 CRP 양성 환자일수록 동맥관 개존증 결찰술 시행 시점의 결정에 유의해야 하며, 이것이 수술 후 예후에 영향을 미치는 인자로 작용할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et

- al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr* 2012;161:689-94.e1.
- 2) Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
 - 3) Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol* 2010;30:241-52.
 - 4) Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol* 2010;30 Suppl:S31-7.
 - 5) Sung SI, Choi SY, Park JH, Lee MS, Yoo HS, Ahn SY, et al. The timing of surgical ligation for patent ductus arteriosus is associated with neonatal morbidity in extremely preterm infants born at 23-25 weeks of gestation. *J Korean Med Sci* 2014;29:581-6.
 - 6) McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:150-7.
 - 7) Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, Van Arsdell G, McNamara PJ. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *J Perinatol* 2008;28:803-10.
 - 8) El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. *J Pediatr* 2014;165:46-52.e1.
 - 9) Jain A, Sahni M, El-Khuffash A, Khadawardi E, Sehgal A, McNamara PJ. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *J Pediatr* 2012;160:584-9.e1.
 - 10) Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2007;150:597-602.
 - 11) Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol* 2003;20:313-20.
 - 12) McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F424-7.
 - 13) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
 - 14) Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1136-41.
 - 15) 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.
 - 16) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
 - 17) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
 - 18) Clyman RI, Wickremasinghe A, Merritt TA, Solomon T, McNamara P, Jain A, et al. Hypotension following patent ductus arteriosus ligation: the role of adrenal hormones. *J Pediatr* 2014;164:1449-55.e1.
 - 19) Noori S, McNamara P, Jain A, Lavoie PM, Wickremasinghe A, Merritt TA, et al. Catecholamine-resistant hypotension and myocardial performance following patent ductus arteriosus ligation. *J Perinatol* 2015;35:123-7.
 - 20) Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, Gregory GA, Tooley WH. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981;67:607-13.
 - 21) Tashiro J, Wang B, Sola JE, Hogan AR, Neville HL, Perez EA. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants in the United States. *J Surg Res* 2014;190:613-22.
 - 22) Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J Clin Neonatol* 2014;3:67-75.
 - 23) Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *J Pediatr* 2007;150:229-34.e1.
 - 24) Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID 3rd; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009;123:674-81.
 - 25) Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanesi O, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg* 2009;87:1509-16.
 - 26) Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: benefits of early surgical closure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:391-6.
 - 27) Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg* 2006;81:231-4.
 - 28) Kimball TR, Ralston MA, Khoury P, Crump RG, Cho FS, Reuter JH. Effect of ligation of patent ductus arteriosus on left ventricular performance and its determinants in premature

- neonates. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:193-7.
- 29) Natarajan G, Chawla S, Aggarwal S. Short-term outcomes of patent ductus arteriosus ligation in preterm neonates: reason for concern? *Am J Perinatol* 2010;27:431-7.
- 30) La KS, Lee JH, Choi BM, Han H-S, Hong YS, Lee JW. Hemodynamic instability after patent ductus arteriosus ligation in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2010;17:201-6.
- 31) Takahashi Y, Harada K, Ishida A, Tamura M, Takada G. Left ventricular preload reserve in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child* 1994;71:F118-21.