creative commons

COMMONS DEED

저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학석사 학위논문

Late-onset hypotension and adrenal insufficiency in preterm infants

미숙아에서 관찰되는 지발성 저혈압과
부신 부전과의 관계

2013년 2월

서울대학교 대학원
임상의과학과
이 지 은

미숙아에서 관찰되는 지발성 저혈압과 부신 부전과의 관계

지도 교수 최 창 원

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2012년 10월

서울대학교 대학원

임상의과학과

이 지 은

이지은의 의학석사 학위논문을 인준함

2012년 12월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

Late-onset hypotension and adrenal insufficiency in preterm infants

by

Jieun Lee

(Directed by Professor Chang Won Choi)

A Thesis Submitted to the Department of Clinical Medical Sciences in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Clinical Medical Sciences at the Seoul National University College of Medicine

December, 2012

Approved by thesis committee:

Professor _____ Chairman

Professor _____ Vice Chairman

Professor _____

국문초록

목적: 미숙아에서 용적 증량제와 강심제를 사용한 치료에 반응하지 않는 지발성 저혈압의 임상 양상을 분석하여 부신 부전과의 관련성을 규명하고, 미숙아의 부신 부전 발생과 관련된 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 재태주수 34주 미만의 184명의 미숙아를 대상으로 후향적 의무기록을 조사하여, 생후 1주 이후에 원인 불명의 저혈압성 쇽이 발생한 경우를 구분하였으며, 재태주수 및 출생체중에 따른 지발성 저혈압의 발생률, 대상들의 임상 양상, 혈중 코티솔의 농도를 조사하였다. 또한, 지발성 저혈압이 있는 미숙아에서 일정한 방법으로 히드로코티손을 투여한 후의 반응을 분석하였다.

결과: 전체 184명의 대상 중 다른 원인으로 설명되지 않는 지발성 저혈압이 있었던 환자는 총 38명(20.7%)이었으며, 지발성 저혈압의 발생 시기는 생후 22일(8-55일)이었다. 이 중 32명에서 일반적인 치료에 반응하지 않아 히드로코티손을 투여하였고, 모든 대상에서 투여 전과 투여 6시간 이내 유의한 평균 혈압의 상승이 관찰되었으며(P<0.001), 히드로코티손을 투여하기 전에 측정한 혈중 코티솔 농도는 7.1 μg/dL (1.3-17.9 μg/dL)였다. 지발성 저혈압 여부에 따른 단

변량 분석 결과, 재태주수, 출생체중, 1분 및 5분 아프가 점수, 생후 1시간째 평균 혈압, 그리고 생후 1주째 체중이 두 군간에 유의한 차이를 보였다. 또한, 산모의 융모양막염 여부, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 괴사성 장염, 그리고 신생아 만성 폐질환 여부도 두 군 간에 유의한 차이가 있었으나, 다변량 분석에서 재태주수만이 지발성 저혈압 발생에 유의한 독립적 예측 인자였다(OR 0.567, 95% CI: 0.462-0.696, $P<0.001$).

결론: 미숙아에서 관찰되는 지발성 저혈압은 부신기능의 미성숙으로 인한 상대적인 부신 부전과 관련이 있는 것으로 추정되며, 미숙아에서의 적절한 스테로이드 호르몬 보충에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

……

주요어: 저혈압, 미숙아, 부신 부전

학 번: 2011-22010

List of tables

Table 1. Clinical characteristics of the Study population·····12

Table 2. Clinical characteristics of 32 preterm infants with adrenal insufficiency associated late-onset hypotension treated with hydrocortisone·····13

Table 3. Predictors of late-onset hypotension due to adrenal insufficiency in preterm infants·····14

List of figures

Figure 1. Flow chart of subject selection ····· 15

Figure 2. Incidence of late-onset hypotension treated with hydrocortisone according to the gestational age ····· 16

Figure 3. The effects of hydrocortisone administration on mean blood pressure ····· 17

목차

국문 초록 ····· i

List of tables ····· iii

List of figures ····· iv

목차 ····· v

서론 ····· 1

대상 및 방법 ····· 4

연구 결과 ····· 8

고찰 ····· 18

참고 문헌 ····· 27

영문 초록 ····· 31

서론

미숙아의 저혈압은 흔한 현상으로, 특히 초극소 저체중 출생아에서는 20-45%의 높은 빈도로 발생하며, 이는 주로 생후 1주 이내에 재태주수에 반비례 하여 발생한다(1). 미숙아의 저혈압은 뇌실 내 출혈이나 뇌실 주위 백질 연화증과 같은 중추신경계 이상이나 사망 등 신생아 이환률과 밀접한 관련이 있다(2).

미숙아에서 발생하는 저혈압은 신생아 가사, 패혈증, 동맥관 개존증, 수술 후 합병증 등이 그 원인인 경우가 많으며, 다양한 원인이 복합적으로 작용하여 발생한다. 저혈압이 발생하였을 때, 일반적으로 용적증량제와 강심제로 치료하게 되는데, 미숙아의 저혈압에서는 이러한 일반적인 치료에 반응하지 않고, 코르티코스테로이드, 히드로코티손, 또는 덱사메타손으로 치료하였을 때, 호전되는 경우가 발생하기도 한다(3).

미숙아는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 미성숙으로 인한 상대적인 부신 기능 부전으로 인해 스트레스 상황에서 코티솔 합성 능력이 저하되어 있는 것으로 알려져 있다(4, 5). 이러한 미숙아의 상대적인 부신 기능 부전 및 코티솔 부족으로 인해 발생하는 저혈압에 대한

보고가 최근 증가하고 있으나(6), 현재까지 보고된 부신 기능 부전에 의한 저혈압은 주로 초극소 저체중 출생아에서 생후 1주 이내에 발생한 경우가 대부분이다. 특히 재태주수 30주 이전에는 태아가 직접 부신에서 충분한 양의 스테로이드를 생성하지 못하는데, 이 시기에 출생하게 될 경우 출생 후 환경의 변화 및 여러 질병의 이환 등 많은 스트레스를 받게 되어 상대적인 부신 기능 부전 상태에서 저혈압이 발생하게 된다고 알려져 있다(7).

현재까지 보고된 바에 따르면, 부신 기능 부전으로 인해 생후 1주 이후 발생하는 지발성 저혈압은 미숙아의 4-7.6%에서 발생한다(8, 9)고 알려져 있으나, 아직 전체적인 유병률은 정확히 알려져 있지 않다.

우리나라의 미숙아 치료 수준이 급격히 향상되어 미숙아의 생존률이 높아짐에 따라 신생아중환자실에서 이전에 비해 더 이른 재태주수의 미숙아를 많이 진료하고 있다. 그러나 미숙아의 지발성 저혈압과 부신 부전의 관련성에 관한 연구나, 그 위험인자가 무엇인지에 관한 보고(9, 10)는 많지 않다.

본 연구에서는 단일병원 신생아중환자실에서 재태주수 34주 미만의 미숙아를 대상으로 생후 7일 이후 발생한 지발성 저혈압 중 용

적 증량제와 강심제를 사용한 치료에 반응하지 않는 저혈압의 재태주수별 발생률을 알아보고, 이와 같은 양상의 저혈압과 부신 부전과의 관련성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

2010년 1월부터 2012년 5월까지 분당서울대학교병원에서 출생하여 신생아중환자실에 입원, 치료 받은 재태주수 34주 미만의 미숙아 199명을 대상으로 하였다. 이들 중 생후 2주 이내 사망한 환아 13명, 생후 2주 이내 퇴원한 환아 2명은 연구 대상에서 제외하였다 (Figure 1). 이 연구는 분당서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회 (IRB)의 승인을 받았다(B-1211-178-102).

방법

총 184명의 대상에 대하여 후향적 의무기록 조사를 시행하여, 출생 전후 및 분만 관련 위험인자, 그리고 생후 신생아 병력을 조사하였다. 출생 전 위험인자로 산모의 산전 스테로이드 사용 유무, 병리학적으로 증명된 자궁내 융모양막염 여부 및 산모의 임신 중 약물 투여력을 조사하였고, 분만과 관련된 인자로 다태임신 여부, 제왕절개술 유무, 1분 및 5분 아프가 점수를 조사하였다. 신생아와 관련된 인자로 성별, 출생 시 재태주수, 출생체중, 생후 1시간째 혈압,

생후 1주 및 2주의 체중, 생후 2주째의 시간당 소변양, 혈당, 혈중 나트륨 및 칼륨의 농도, 인공호흡기 사용 여부와 예방적 항진균제 사용 여부 등을 조사하였다. 또한, 신생아 호흡곤란증후군, 인도메타신 또는 이부프로펜 투여 이상의 치료가 필요했던 동맥관 개존증, 신생아 만성 폐질환, 3등급 이상의 뇌실 내 출혈, 2단계 이상의 괴사성 장염 여부를 조사하였다. 저혈압의 임상양상과 관련된 인자로는 저혈압이 발생한 당시의 나이, 저혈압 발생시 평균 혈압, 시간당 소변양, 혈당, 혈중 나트륨 및 칼륨의 농도, 저혈압 발생시 히드로코티손 투여 유무, 투여 전 혈청 기저 코티솔 농도, 투여 후 1시간, 3시간 및 6시간 째 평균혈압 등을 조사하였다.

혈압은 사지에 커프를 감고 oscillometer를 이용하는 비침습적인 방법으로 측정하였다(Neonatal V24E, Philips, Boblingen, Germany). 미숙아 지발성 저혈압은 생후 7일 이후에 발생하고 비침습적 방법으로 측정한 평균 혈압이 30 mmHg 미만인 경우를 저혈압으로 정의하였다(11).

본원 신생아중환자실의 저혈압에 대한 처치는 우선 용적증량제로서 생리식염수 10-20 mL/kg를 투여하고, 생리식염수 투여에도 불구하고 혈압이 상승하지 않으면 강심제로서 도파민을 5 μg/kg/min의

속도로 투여하기 시작하여 혈압이 상승하지 않으면 한번에 2.5-5 μg/kg/min씩 최대 20 μg/kg/min까지 용량을 증량한다. 생리식염수 투여와 도파민 투여에도 불구하고 혈압이 상승하지 않는 경우에는 혈청 코티솔과 부신피질자극호르몬의 농도를 측정하기 위한 채혈을 하고 히드로코티손을 투여한다. 히드로코티손은 스트레스 용량인 4 mg/kg/day로 1일간 투여한 후 혈압이 안정화되면 2 mg/kg/day로 감량하여 2일간 치료 후 1 mg/kg/day로 2일간 투여 후 종료한다. 만일 감량하는 과정에서 혈압이 불안정 하다면 감량 전의 용량으로 증량하고 1-2일간 관찰한 후에 다시 감량을 시도하도록 한다.

부신 기능 부전에 의한 후기 저혈압은, 임상적으로 원인이 분명한 저혈압, 즉 패혈증, 괴사성 장염, 출혈, 심한 탈수, 긴장성 기흉 등으로 인한 저혈압은 제외하고, 나머지 임상적으로 원인이 분명하지 않은 후기 저혈압 사례 중 생리식염수 투여와 도파민 10 μg/kg/min 투여로 혈압이 상승하지 않아 히드로코티손을 사용하였거나, 그 이하 농도의 도파민을 투여하였더라도 이전 6시간 동안 소변량이 1 mL/kg/hr미만이거나 저나트륨혈증(혈청 나트륨 <130 mEq/L)이나 고칼륨혈증(혈청 칼륨 >6 mEq/L)이 있어 히드로코티손을 사용한 경우로 정의하였다.

통계

통계 분석은 PASW Statistics 18(version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 두 군 간의 비교 시 범주형 변수에 대해서는 필요에 따라 카이제곱검정이나 피셔의 정확검정을 적절히 사용하였고, 연속형 변수의 집단 간 비교를 위해서는 독립 t-검정을 사용하여 분석하였다. 미숙아 지발성 저혈압의 위험인자의 독립적 연관성 유무를 확인하기 위해 재태주수, 출생체중, 성별, 제왕 절개술 유무, 다태아 여부, 1분 및 5분 아프가 점수, 생후 1시간째 평균 혈압, 생후 1주 체중, 산전 스테로이드 사용 유무, 자궁 내 융모양막염 여부, 신생아호흡곤란증후군, 동맥관 개존증, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈 여부를 로지스틱 회귀분석의 독립 변수로 지정하였고, 변수 선택은 전진 조건을 사용하였다. 히드로코티손 투여 전과 투여 후 혈압 상승을 비교하기 위하여 반복측정 분산분석을 시행하였다. 양측 검정을 시행하였고, P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

연구 결과

1. 연구에 포함된 대상의 임상적 특성

재태주수 34주 미만의 미숙아 184명 중 지발성 저혈압이 발생한 환자는 총 38명으로 전체의 20.7%였다. 이 중 히드로코티손을 투여한 경우는 32명으로 전체의 17.4%, 지발성 저혈압 환자의 84.2%를 차지하였다. 미숙아 지발성 저혈압이 있었던 군의 평균 재태주수는 지발성 저혈압이 없었던 군보다 통계적으로 유의하게 낮았고(27.9±2.2주 vs. 31.6±2.0주, $P<0.001$), 출생체중도 지발성 저혈압 군에서 지발성 저혈압이 없었던 군보다 유의하게 작았다(1044.9±415.4 g vs. 1623.4±506.5 g, $P<0.001$). 자궁 내 융모양막염 여부와 신생아 호흡곤란 증후군, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증, 괴사성 장염의 발생이 지발성 저혈압군에서 유의하게 더 많았으며, 1분 및 5분 아프가 점수와 생후 1시간째 혈압 및 생후 1주째 체중도 두 군간에 유의한 차이가 있었다. 그러나 산모의 산전 스테로이드 사용 여부, 제왕절개술 분만 여부, 성별 및 다태아 여부, 뇌실내 출혈여부는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 용적확장제와 강심제에 반응하지 않아 히드로코티손을

투여받은 미숙아 지발성 저혈압 군의 특성

지발성 저혈압 군에서 용적확장제와 강심제에 반응하지않아히드로코티손을 투여받은 32명의 미숙아들의 평균 재태주수는 28.0±2.3주, 출생체중은 1055.4±431.6 g이었다. 15명이 남자였고, 8명이 쌍생아였다. 18명이 제왕절개를 통해 출생하였고, 1분과 5분 아프가 점수는 각각 3.8±1.8점, 5.9±1.6점이었다. 산전 부신피질호르몬을 투여받은 미숙아는 15명이었고, 산모의 자궁 내 융모양막염은 16명에서 확인되었다. 20명에서 신생아 호흡곤란 증후군으로 surfactant를 투여 받았고, 23명은 동맥관 개존증으로 인도메타신이나 이부프로펜 투약 이상의 치료를 받았다. 9명에서 3등급 이상의 뇌실 내 출혈이 있었다.

히드로코티손을 투여받은 지발성 저혈압군의 재태주수와 출생체중이 저혈압이 없었던 군에서 보다 모두 유의하게 낮았다($P<0.001$, respectively).

히드로코티손을 투여받은 지발성 저혈압군의 저혈압 발생 시기는 출생 후 24±10일이었고, 저혈압 발생 시점의 체중은 1284.4±450.6 g이었다(Table 2). 히드로코티손을 투여하기 직전의 혈청 코티솔 농도와 부신피질자극호르몬 농도는 각각 27명과 11명에서 검사되었고,

히드로코티손 치료 종료후 저용량 부신피질자극호르몬 자극검사는 16명에서 시행하였다.

히드로코티손을 투여받은 지발성 저혈압군에서 히드로코손 투여 직전 측정한 기저 코티솔 농도는 재태연령 및 출생체중과 유의한 상관 관계가 없었다. 기저 코티솔 농도는 측정된 27명 중 1명을 제외한 26명에서 모두 15 μg/dL 미만이었다. 기저 코티솔 농도를 10 μg/dL을 기준으로 하여 두 군으로 나누었을 때, 이에 따른 신생아 호흡곤란증후군, 괴사성 장염, 동맥관 개존증 및 기관지폐이형성의 발생빈도에는 차이가 없었다.

히드로코티손을 사용한 경우 모든 환자에서 임상적으로 혈압의 상승을 보였으며, 총 사용기간은 평균 23일(3-70일)이었다. 혈압이 안정화되어, 히드로코티손의 용량을 서서히 감량하여 중단하였을 때, 13명에서 다시 저혈압이 발생하여 히드로코티손의 용량을 증량하거나, 재 투약하였으며, 이 중 5명은 히드로코티손 투약이 필요했던 저혈압이 총 세 차례 발생하였다.

히드로코티손 투약 종료 후 저용량 부신피질자극호르몬 자극 검사를 시행한 환자는 16명이었으며, 이 중 8명에서 최고 코티솔 농도가 18 μg/dL미만으로 부분 반응을 보여, 부분 부신 기능 부전이 있

다고 생각되었다.

3. 히드로코티손 투여 전후의 혈압 변화

지발성 저혈압 발생 환자에서 용적 확장제와 강심제 투여에 반응하지 않아 히드로코티손을 투여하였을 때, 투여한 환자 모두에서 임상적으로 혈압의 상승을 보였다. 이들에서 히드로코티손을 투여하기 직전과 투여한 후 1시간, 3시간 및 6시간째의 혈압을 반복측정 분산분석으로 분석하였을 때, 투여 전과 투여 후 평균 혈압의 차이는 통계적으로 유의하였다(P<0.001)(Figure 3).

4. 일반적인 치료에 반응하지 않아 히드로코티손을 투여받은 지발성 저혈압 발생의 예측인자

미숙아 지발성 저혈압의 발생에 영향을 줄 수 있는 위험인자들이 독립적으로 미숙아 지발성 저혈압 발생과 관련이 있는지 알아보기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을 전진 조건의 방법으로 시행하였을 때, 유의한 독립적 예측인자로 확인된 것은 재태주수가 유일하였다(OR 0.567, 95% CI: 0.462-0.696, *P*<0.001)(Table 3).

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Population

	Total (n=184)	Non-hypotension (n=146)	Hypotension (n=38)	*P*
Gestational age, wk	30.9±2.5	31.6±2.0	27.9±2.2	<0.001
Birth weight, g	1503.9±541.5	1623.4±506.5	1044.9±415.4	<0.001
Gender (female/male)	77/107	58/88	19/19	0.272
Mode of delivery (vaginal/cesarean section)	56/128	41/105	15/23	0.234
Birth order (singletone/twins/triplets)	130/51/3	100/43/3	30/8/0	0.429
Apgar scores				
1 min	5±2	5±2	4±2	<0.001
5 min	7±2	7±2	6±2	0.001
Antenatal dexamethasone	107 (58.2%)	88 (60.3%)	19 (50.0%)	0.272
Histologic chorioamnionitis	68 (37.0%)	48 (32.9%)	20 (52.6%)	0.037
Patent ductus arteriosus	73 (39.7%)	44 (30.1%)	29 (76.3%)	<0.001
Respiratory distress syndrome	69 (37.5%)	44 (30.1%)	25 (65.8%)	<0.001
Necrotizing Enterocolitis	20 (10.9%)	6 (4.1%)	14 (36.8%)	<0.001
Bronchopulmonary dysplasia	51 (27.7%)	27 (18.5%)	24 (63.2%)	<0.001
Intraventricular hemorrhage	31 (16.8%)	21 (14.4%)	10 (26.3%)	0.091
systolic BP at 1h, mmHg	50.5±11.3	52.2±10.7	44.1±11.4	<0.001
diastolic BP at 1h, mmHg	27.0±8.9	28.0±8.7	23.0±8.4	0.002
mean BP at 1h, mmHg	34.8±9.0	36.1±8.7	30.1±8.8	<0.001
body weight at 7d	1415.6±524.2	1533.7±486.9	961.5±404.0	<0.001

Results are mean±SD, or number (%)

Table 2. Clinical Characteristics of 32 preterm infants with adrenal insufficiency associated late-onset hypotension treated with hydrocortisone

Clinical characteristics	
age at the time of hypotension, d	24.5±10.2
weight at the time of hypotension, g	1284.4±450.6
mean BP at hypotension, mmHg	23.3±2.4
mean BP after HCS treatment	
1hr	35.3±10.7
3hr	37.0±9.8
6hr	48.1±13.9
basal cortisol, μg/dL (n=27)	7.2±4.1
basal ACTH, pg/mL (n=11)	58.5±31.6
low dose ACTH stimulation test (n=16)	
cortisol (basal), μg/dL	5.5±4.2
cortisol (peak), μg/dL	18.9±6.2
frequency of hypotension	2±1

Results are mean±SD.

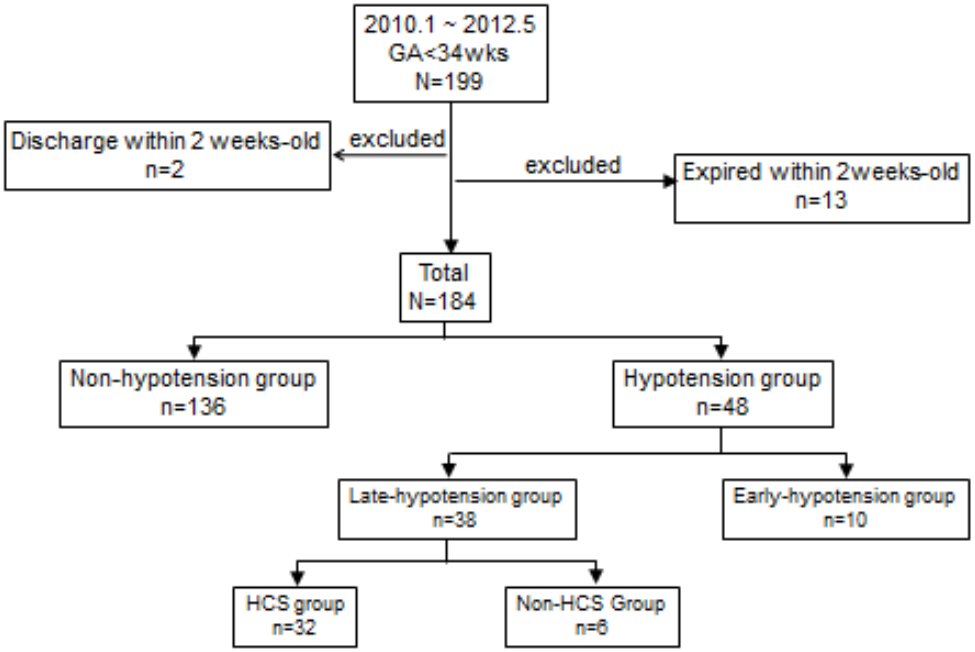
Abbreviation: HCS, hydrocortisone

Table 3. Predictors of late-onset hypotension due to adrenal insufficiency in preterm infants

	univariable	Multivariable	
	P value	Odds ratio [95% CI]	*P* value
Gestational age, wk	<0.001	0.567 [0.462-0.696]	<0.001
Birth weight, g	<0.001		
Gender (female/male)	0.272		
Mode of delivery (vaginal/C-sec)	0.234		
Birth order (singletone/twins/triplets)	0.429		
Apgar scores			
1 min	<0.001		
5 min	0.001		
Antenatal dexamethasone	0.272		
Histologic chorioamnionitis	0.037		
Patent ductus arteriosus	<0.001		
Respiratory distress syndrome	<0.001		
Necrotizing Enterocolitis	<0.001	3.314 [0.980-11.203]	0.054
Bronchopulmonary dysplasia	<0.001		
Intraventricular hemorrhage	0.091		
systolic BP at 1h, mmHg	<0.001		
diastolic BP at 1h, mmHg	0.002		
mean BP at 1h, mmHg	<0.001		
body weight at 7d	<0.001		

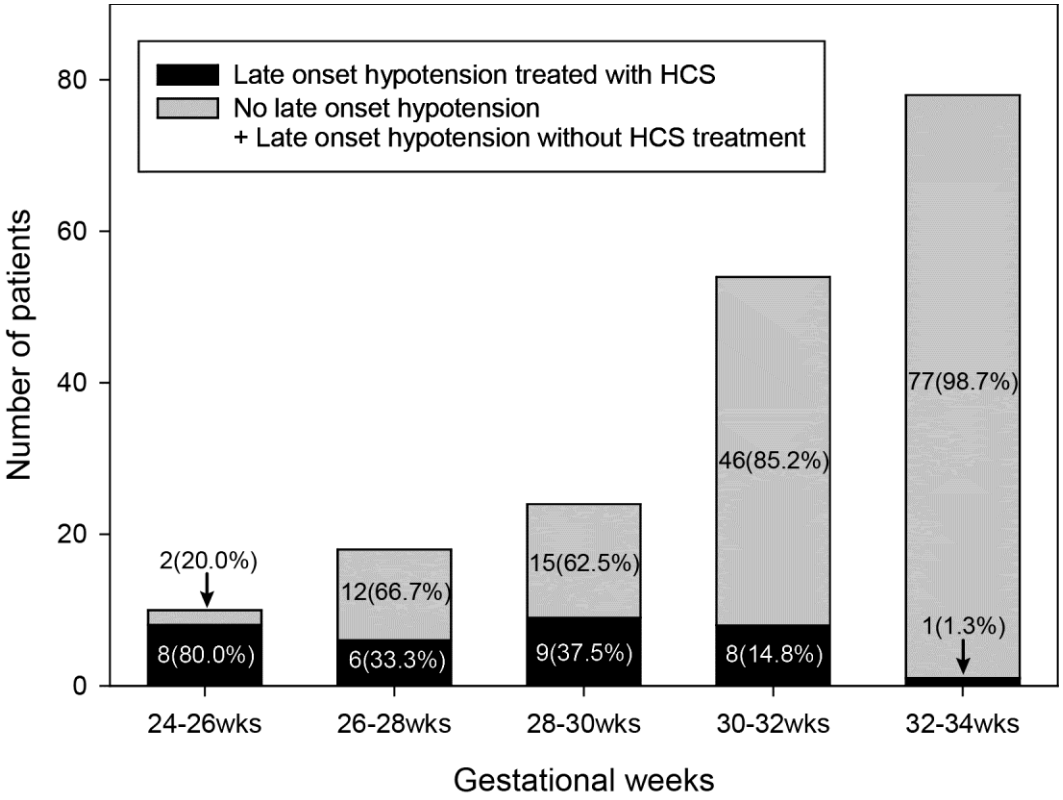
Abbreviation: C-sec, Cesarean section

Figure 1.



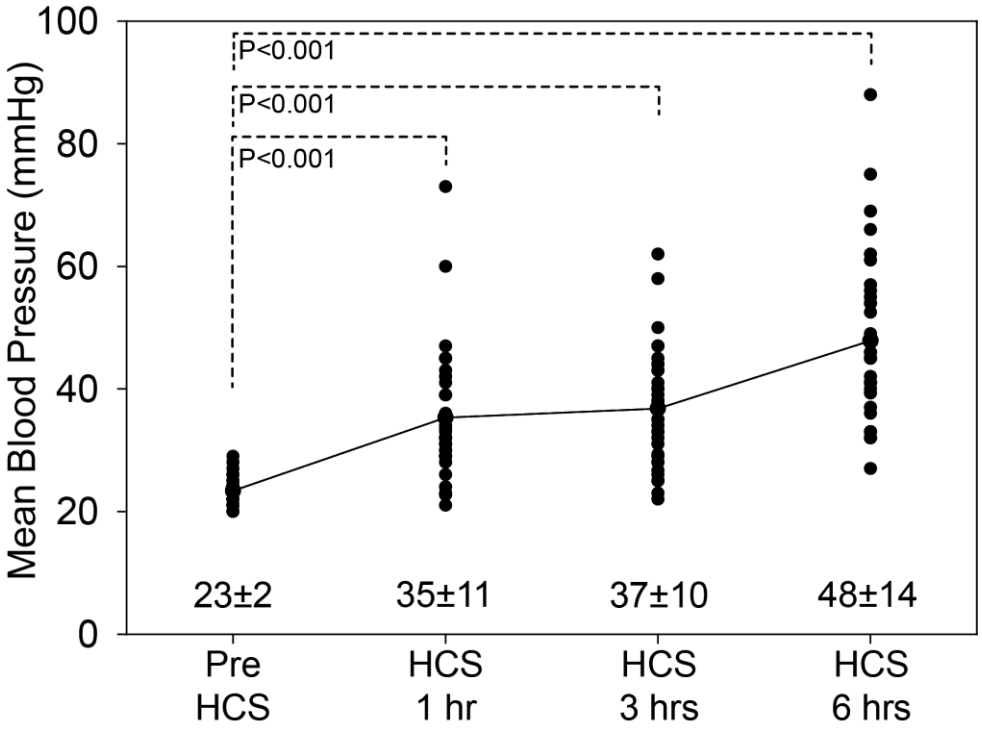
Flow chart of subject selection

Figure 2.



Incidence of late-onset hypotension treated with hydrocortisone according to the gestational age

Figure 3.



The effects of hydrocortisone administration on mean blood pressure.

Abbreviation: HCS, hydrocortisone administration.

고찰

본 연구를 통해 재태주수 34 주 미만의 미숙아에서 생후 1 주 이후 발생하는 미숙아 지발성 저혈압이 전체 환자의 20.7%에서 발생함을 알 수 있었고, 전체 환자의 17.4%에서 미숙아 부신 기능 부전으로 생각되는 저혈압의 양상을 보여 히드로코티손을 투여하였을 때, 혈압의 상승이 통계적으로 유의하게 있었음을 확인하였다.

미숙아에서 저혈압은 흔히 발생하지만, 저혈압을 정의 내리는 것에는 이견이 있다. 통상적으로 평균 혈압이 30 mmHg 미만이거나 재태주수 숫자보다 낮은 경우를 저혈압으로 정한다. 이와 같이 저혈압의 정의 자체가 아직 명확하지 않아 병원마다 치료 기준이 조금씩 차이가 있다. 생후 1 주 이내의 출생 초기에는 출생 전후 환경 변화로 인한 스트레스 및 심혈관계 미숙, 동맥관 개존증 등으로 인한 수술, 폐출혈이나 뇌실 내 출혈 등 대량 출혈의 위험이 높고, 신생아 호흡곤란 증후군과 같은 미숙아 급성 질환의 대부분이 이 시기에 발생한다고 알려져 있다. 따라서 미숙아의

저혈압은 생후 1 주 이내에 흔히 발생하는 것이 일반적이다. 이후 시간이 지나면서 혈압은 서서히 안정화 되어 이후 일정 수준을 유지하게 된다. 그러나 생후 1 주 이후 임상적으로 안정된 상태에서 지발성 저혈압이 발생하여 용적 증량제와 강심제를 사용하게 되는 경우가 증가하고 있으며, 특히 패혈증이나 심부전 등 저혈압이 발생할만한 특별한 이유가 발견되지 않고, 일반적인 저혈압 치료에 반응하지 않으면서 스테로이드 투여로 회복되는 경우도 드물지 않게 발생하고 있다. 용적 증량제 및 강심제 투여에 반응하지 않는 저혈압의 기전은 명확히 밝혀진 것은 아니지만, 미숙아에서 스트레스 상황이 발생할 경우 코티솔 전구체의 축적과 코티솔 분비능력의 장애가 발생하는 상대적 부신 기능 부전에 의한 것으로 알려져 있다(12).

미숙아의 부신 기능 부전의 정의는 명확하지 않고, 재태주수에 따른 혈중 코티솔 농도의 정상치가 알려져 있지 않아, 연구마다 다양한 기준을 사용하였다(12,13). 현재 부신 기능 부전의 정의와 관련하여 성인에서 사용하고 있는 혈청 코티솔의 농도는 15 μg/dL 미만이며(14), 이를 바탕으로 최근 재태주수 34 주 이상의 미숙아에서도 혈청 코티솔 농도가 15 μg/dL 미만일 때 상대적 부신

기능 부전이 있는 것으로 생각해야 한다는 의견이 있다(8). 본 연구에서도 부신 기능 부전에 의한 지발성 저혈압으로 생각되어 히드로코티손을 투여했던 32 명 중 히드로코티손 투여 전 혈청 코티솔 농도를 측정했던 27 명 중 26 명에서 저혈압 발생 당시 측정한 혈청 코티솔 농도가 15 μg/dL 미만이었고, 단 한 명에서만 17.9 μg/dL 였다. 낮은 혈청 코티솔 농도와 함께 부신피질자극호르몬 농도도 18 pg/mL 미만으로 낮다는 연구도 있으나(15) 본 연구에서 히드로코티손 투여 전 측정한 11 명의 부신피질자극호르몬의 농도는 모두 정상 범위 안에 속하였다. 본 연구는 대조군 연구가 아니므로 지발성 저혈압과 부신 기능 부전 사이의 인과 관계를 말할 수는 없으나, 일반적으로 부신 기능 부전이라고 정의하는 혈청 코티솔 농도 15 μg/dL 미만을 적용한다면, 일반적인 저혈압 치료에 반응하지 않아 히드로코티손을 사용했던 32 명에서 히드로코티손 투여 전 혈청 코티솔 농도를 측정한 27 명 중 26 명에서 기저 혈청 코티솔 농도가 15 μg/dL 미만이었기 때문에, 이들에서는 지발성 저혈압의 원인이 부신 기능 부전에 의한 것이었다고 생각할 수 있겠다. 또한, 이들 중 13 명(40.6%)에서는 히드로코티손 투여 후 혈압이

회복되었다고 판단되어 히드로코티손을 감량하여 중단하였을 때, 다시 저혈압이 발생하여 히드로코티손의 투여가 필요했다. 이 13 명에서는 좀 더 분명하게 부신 기능 부전이 지발성 저혈압의 원인일 가능성이 높다고 추정할 수 있다.

지발성 저혈압으로 히드로코티손을 투여했던 32 명 중 16 명은 혈압이 회복되고 히드로코티손을 중단한 후, 저용량 부신피질자극호르몬 자극 검사를 시행하였고, 자극 검사 결과 16 명 중 8 명에서 최고 코티솔 농도가 18 μg/dL 미만으로 부분 부신 기능 부전에 해당하는 반응을 보였다. 이 8 명에서는 부신 기능 부전이 지발성 저혈압의 원인이라고 생각된다.

미숙아에서 급성 질환 및 스트레스 시 상대적 부신 기능 부전이 잘 발생하는 데에는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 미성숙이 그 원인이라 하겠다. 첫째, 재태주수 23 주 이전에는 부신피질에서 코티솔 합성과 관련된 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD)등의 효소들이 생성되지 않거나 감소되어 있다. 따라서 재태주수 30 주 이전에는 코티솔을 태아가 직접 생성하지 못하고 태반의 프로게스테론을 이용하여 코티솔을 생성한다(7). 둘째, 태반

호르몬 중 산모의 코티솔을 비활성적인 코티손으로 바꾸는 11β-hydroxysteroid dehydrogenase(11β-HSD)의 부족으로 산모의 코티솔이 그대로 태반을 통해 태아에게 공급되어 태아의 시상하부-뇌하수체 축이 억제되어 있다가, 출생 후 더 이상 산모로부터 코티솔이 공급되지 않아 출생 초기 부신 기능 부전을 초래하는 것으로 생각된다. 이 때, 혈청 코티솔 농도는 11β-HSD 농도와 무관하였으며(16), 11β-HSD 는 자궁 내 성장지연 미숙아에서 더 감소되어 있었다(17).

생후 1 주 이내에는 분만 과정 및 출생 후 환경에 적응하는 과정에서 스트레스가 많은 상황이나 상대적으로 스테로이드 호르몬 생성은 원활하지 못해 일시적인 부신 기능 부전이 발생할 가능성이 높다. 자궁 내 성장지연이나 자궁 내 융모양막염이 있었던 경우 산모로부터 태반을 통해 태아에게 스테로이드 공급이 증가하여 상대적으로 태아의 시상하부-뇌하수체 축이 억제된 상태에 있다가 출생 후에는 스스로 스테로이드를 생성하는 능력에 한계가 있어 스테로이드 반응성이 감소되어 있을 수 있다(17). 재태주수 32 주 이상 미숙아에서는 대부분 생후 1 주 이후에는 부신 기능이 회복되어 스트레스 상황에서도 정상적인 스테로이드

반응을 보이게 된다. 실제 본 연구에서 생후 34 주 이하의 미숙아 184 명 중 임상적으로 부신 기능 부전으로 인한 지발성 저혈압으로 생각되어 히드로코티손을 투여한 32 명 모두 재태주수 32 주 이하의 미숙아였다.

미숙아에서 상대적 부신 기능 부전이 발생하였을 때 히드로코티손의 투여 용량에 대한 확립된 기준은 아직 없다. 강심제인 도파민을 20 μg/kg/min 이상 사용해야 할 경우 히드로코티손을 1 mg/kg/dose 로 하루 2 회 최대 3 일까지 사용하는 방법을 제시한 연구(18)와 도파민이 10 μg/kg/min 이상 필요할 때 히드로코티손 1 mg/kg/dose 를 하루 3 회, 총 5 일간 사용한 연구(19)가 있다. 그 외에도 초기 용량으로 히드로코티손을 1-2 mg/kg/day 로 사용하여 이후 혈압이 안정화되면 감량하는 방법을 사용한 보고도 있다(20). 본 연구에서는 히드로코티손을 스트레스 용량인 4 mg/kg/day 로 투약하여 이후 혈역학적 지표가 호전됨에 따라 감량하여 중단하였기 때문에 스트레스 용량 유지 기간과 총 투여 기간은 각 환자들 마다 다양하였다.

부신 피질 호르몬의 투여는 빠른 시간 내에 혈압을 상승시키고 전신관류를 호전시키는 것으로 알려져 있다(13, 20). 부신 피질 호르몬은 베타-아드레날린 수용체의 발현을 수시간 내에 증가시키고(21, 22), 카테콜아민 대사에 관여하여 혈중 카테콜아민의 농도를 증가시키며, 무기질코르티코이드 효과와 모세혈관 누출억제 효과로 인해 혈관 내 혈액량을 증가시킴으로써(23, 24) 전신혈압을 상승시키는 것으로 알려져 있다. 부신 기능이 저하된 상태에서는 적절한 코티솔의 분비가 이루어 지지 않아 무기질코르티코이드 효과도 감소하게 되어 저나트륨혈증 및 고칼륨혈증과 같은 전해질 불균형이 발생하며 본 연구에서는 지발성 저혈압이 발생한 환아 38 명 중 14 명에서 각각 저나트륨혈증과 고칼륨혈증이 발생하였다.

이와 같이 미숙아의 지발성 저혈압에서 일반적인 치료에 반응하지 않고, 임상적으로 그 원인이 미숙아의 상대적 부신 기능 부전에 의한 것으로 생각되어 히드로코티손을 투여할 경우 빠른 시간 내에 정상혈압으로 회복하는데 효과가 있다. 그러나 히드로코티손의 투여로 인해 단기적 및 장기적 합병증이 발생할 수 있다. 특히 미숙아에게 히드로코티손을 투여하였을 때, 단기적으로는 고혈당, 장천공, 괴사성 장염 등이 발생할 수 있으며,

패혈증이나 뇌실 내 출혈의 위험이 증가할 수도 있다. 장기적으로는 미숙아 백질 연화증이나 뇌성마비 같은 신경계 합병증이 발생할 수 있으며, 청력이상이나 미숙아 망막증의 발생 위험도 높아질 수 있다.

본 연구는 후향적 관찰 연구로서, 대조군이 없으며, 대상 수가 작고, 히드로코티손 투여 후 단기적 및 장기적 합병증의 발생 여부와 그 위험성의 정도를 알아볼 수는 없었다. 또한 임상적 양상을 기준으로 미숙아 부신 기능 부전을 정의하여 히드로코티손을 투여하였고, 투여 전 모든 환자에서 혈청 기저 코티솔 농도를 측정하지는 못하였다. 또한, 투여 종료 1-2 일 후 환자의 상태가 안정되었을 때, 환자의 부신 기능을 평가하기 위하여 저용량 부신피질자극호르몬 자극검사를 하였으나 채혈량 및 환자의 임상적 상태 등 여러 이유로 인하여 히드로코티손을 투여한 환자의 약 50%에서만 시행되었다. 이상과 같은 한계가 있으나, 본 연구를 통하여 저자들은 재태주수 34 주 미만의 미숙아에서 발생하는 지발성 저혈압에서 임상적으로 부신 기능 부전을 의심하여 히드로코티손을 투여하였을 때 빠른 혈압의 상승이 있는 것을 확인하였다. 그러나 히드로코티손의 투여는

미숙아에서 단기적 및 장기적인 합병증을 초래할 수 있으므로 투여 여부를 결정하는 데 있어 신중해야 한다. 미숙아가 증가하고 그에 따라 신생아중환자실에서 부신 기능 부전이 의심되는 미숙아들의 수도 점차 증가하고 있기 때문에 향후 부신 기능 부전의 명확한 진단 및 이로 인한 지발성 저혈압 발생시 히드로코티손 치료 방침의 수립을 위해 대규모 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. J Perinatol 2001;21:272-8.

2. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. Early Hum Dev. 1989;19:103-10.

3. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. Pediatrics. 1993;92:715-7.

4. Huysman MW, Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Sauer PJ. Adrenal function in sick very preterm infants. Pediatr Res. 2000;48:629-33.

5. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Ma KC, Fok TF, Chan IH, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(2):F119-26.

6. Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. J Perinatol. 2009;29 Suppl 2:S44-9.

7. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. Endocr Rev. 1997;18:378-403.

8. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics. 2006;118:e1130-8.

9. Choi EJ, Sohn JA, Lee EH, Lee JY, Lee HJ, Chung HR, et al. Clinical Picture of Adrenal Insufficiency-associated Hypotension in Preterm Infants. J Korean Soc Neonatol. 2011;18:82-8.

10. Lee JA, Choi CW, Kim E-k, Kim H-s, Kim BI, Choi J-h. Late-onset Hypotension and Late Circulatory Collapse Due to Adrenal Insufficiency in Preterm Infants with Gestational Age Less than 32 Weeks. J Korean Soc Neonatol. 2011;18:211-20.

11. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. Early Hum Dev. 2005;81:429-37.

12. Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, et al. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. Pediatr Res. 2008;63:686-90.

13. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. Pediatrics. 2006;118:1456-66.

14. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. J Intensive Care Med. 2007;22:348-62.

15. Fernandez EF, Montman R, Watterberg KL. ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. J Perinatol. 2008;28:797-802.

16. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Andersson S. Placental 11beta-HSD2 activity, early postnatal clinical course, and adrenal function in extremely low birth weight infants. Pediatr Res. 2006;59:575-578.

17. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Wood PJ, Nuutila M, et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:493-500.

18. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. Pediatrics. 2001;107:1070-4.

19. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. Pediatrics. 2006;117:367-75.

20. Fernandez E, Schrader R, Watterberg K. Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension. J Perinatol. 2005;25:114-8.

21. Davies AO, Lefkowitz RJ. Corticosteroid-induced differential regulation of beta-adrenergic receptors in circulating human polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. J Clin Endocrinol Metab. 1980;51:599-605.

22. Brodde OE, Michel MC, Gordon EP, Sandoval A, Gilbert EM, Bristow MR. Beta-adrenoceptor regulation in the human heart: can it be monitored in circulating lymphocytes? Eur Heart J. 1989;10 Suppl B:2-10.

23. Wolff J, Schwarz W, Merker HJ. Influence of hormones on the ultrastructure of capillaries. Bibl Anat. 1967;9:334-7.

24. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. Annu Rev Physiol. 1997;59:365-93.

영문 초록

Purpose: This study aims to evaluate the association between late-onset hypotension and adrenal insufficiency in preterm infants, and to determine a risk factor or adrenal insufficiency in preterm infants.

Methods: The subjects were preterm infants born with a gestational age <34 weeks. Their medical records were retrospectively reviewed. We assessed the incidence of late-onset hypotension, and analyzed their clinical and laboratory findings. In the cases of adrenal insufficiency, we analyzed effects of hydrocortisone administration according to our hospital's protocol.

Results: Among 184 preterm infants, 38(20.7%) subjects had late-onset hypotension and the age at the time of hypotension was 22 postnatal days (8 to 55 days). In 32 subjects that showed dopamine resistance, intravenous hydrocortisone was administered. In all subjects, mean blood pressure increased significantly after the administration of hydrocortisone (P<0.001). Serum level of basal cortisol was 10.0 μg/dL (1.3-17.9 μg/dL). In univariate regression test, gestational age, birth weight, Apgar score (1 and 5 min), mean blood pressure at first hour, and body weight at 7 days were independently associated with late-onset hypotension. In addition, maternal chorioamnionitis, respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus,

necrotizing enterocolitis, and bronchopulmonary dysplasia were associated with late-onset hypotension, respectively. However in bilinear logistic regression only gestational age was an independent predictor of late-onset hypotension.

Conclusion: In preterm infants, it is considered that late-onset hypotension is correlated with relative adrenal insufficiency secondary to immature hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Therefore future randomized, controlled studies should be needed for proper hydrocortisone treatment of late-onset hypotension and adrenal insufficiency in preterm infants.

……

Key words: hypotension, adrenal insufficiency, preterm infants

Student Number: 2011-22010