

## 미숙아 대동맥 혈전의 Urokinase 투여 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선과학교실\*

김경원·이동우·남궁란·박민수·이철·김명준\*

= Abstracts =

### Urokinase Treatment for Aortic Thrombus in Preterm Infants

Kyung Won Kim, M.D., Dong Woo Lee, M.D., Ran Namgung, M.D.,  
Min Soo Park, M.D., Chul Lee, M.D., and Myeong Jun Kim, M.D.\*

*Department of Pediatrics, Department of Diagnostic Radiology\*,  
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

**Purpose :** Aortic thrombus is a rare but serious complication in neonates, usually associated with central vessel catheterization. Currently treatment of asymptomatic aortic thrombus in preterm infants is controversial. We evaluated effects of urokinase in preterm infants with aortic thrombi.

**Methods :** We studied 12 preterm infants in whom umbilical arterial catheterizations were performed and subsequently aortic thrombi were detected. In six patients bolus doses of urokinase 4,400 IU/kg were injected, followed by continuous infusions of 4,400 IU/kg/hr. The mean duration of urokinase use was 11 days (6-13 days). The other six patients who did not receive urokinase served as controls. The two groups were compared for changes in the size of thrombi.

**Results :** The initial sizes of aortic thrombi upon detection were similar, although the diagnoses were made earlier in urokinase group than in controls. The days to 50% reduction in size of thrombi were significantly shorter in urokinase group, as were the days to complete resolution. One infant in urokinase group and 2 infants in control group had persistent aortic thrombi up to 90 days of follow-up. Intracranial hemorrhage and disseminated intravascular coagulopathy were absent in all 12 cases.

**Conclusion :** Urokinase administration could be an effective therapy for preterm neonates with aortic thrombi. It significantly reduces the size of the thrombus and shortens the days to complete resolution. (*J Korean Soc Neonatol* 2004;11:203-209)

**Key Words :** Urokinase, Aortic thrombus, Preterm infant

### 서 론

신생아 집중 치료실에서 대동맥 혈전은 드물지만 매우 심각한 합병증으로 대부분 중심 혈관 도관, 특히 제대 동맥 도관에 의해 생기며 중환, 특히 미숙아에서

더 많이 발생한다<sup>1)</sup>. 그 외의 위험 인자로는 당뇨병 산모, 저 출생 체중아, 선천성 심질환, 감염, 탈수, 패혈증, 신생아 가사, 적혈구 증가증, 파종성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC), C 또는 S 단백 결핍증 등의 유전적 혈전성향증(thrombophilia), 혈관 내벽의 허혈성 손상 등이 있다<sup>1)</sup>.

대동맥 혈전은 대부분 증상이 없는 경우가 많고<sup>2)</sup>, 증상이 나타나는 경우에는 울혈성 심부전, 상지와 하지의 혈압의 차이, 고혈압, 대퇴 동맥 맥박(femoral

책임저자 : 남궁란, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)361-5525, Fax : 02)393-9118  
E-mail : ranng@yumc.yonsei.ac.kr

pulse)이 약하거나 촉진되지 않는 경우, 신부전, 괴사성 장염 등으로 발현될 수 있다<sup>3)</sup>. 대동맥 혈전이 생긴 부위에 따라 신동맥 혈류 저하가 초래되어 생긴 신손상의 경우 특별한 신부전의 증상없이도 검사상 발견될 수 있어 주의를 요한다. 따라서 제대 동맥 도관 후에는 반드시 대동맥 혈전 형성 여부에 대한 정기 검사로 심각한 합병증을 조기에 발견해야 한다.

혈전의 고전적인 정확한 진단 방법은 혈관 조영술이지만 작고 상태가 불안정한 미숙아의 경우 덜 침습적이고 방사선 노출이 적으며 간단하게 시행할 수 있는 초음파 검사가 더 유용하며, 임상적으로 혈전이 의심되나 초음파 검사로 발견되지 않을 경우에는 혈관 조영술을 고려해야 하지만, 특히 제대 동맥 또는 제대 정맥과 연관된 대동맥 혈전의 진단은 복부초음파로 충분하다<sup>1-4)</sup>.

증상이 있는 혈전에 대한 치료로는 보존적인 치료, 항응고제인 heparin 또는 low-molecular-weight heparin (LMWH), 혈전 용해제인 urokinase, streptokinase, tissue plasminogen activator (t-PA) 등이 사용될 수 있고 수술적 제거도 고려해 볼 수 있으나, 무증상적 혈전의 치료에 대하여는 논란이 있다<sup>1, 2, 5)</sup>. 또한 신생아의 환자를 대상으로한 임상 연구가 아직까지 보고되지 않았고, 성인의 경우를 신생아에 적용할 수 없기 때문에 신생아, 특히 뇌실내 출혈의 위험이 높은 미숙아에서 대동맥 혈전의 적절한 치료 지침은 아직 확립되어있지 않다<sup>6, 7)</sup>. 증상이 없는 대동맥 혈전은 합병증이 드물기는 하지만 대동맥 폐쇄, 색전, 혈관벽의 혈종 및 대동맥 천공 등 치명적인 경우가 있으므로 치료를 고려하지 않을 수 없으며<sup>7)</sup>, 본 연구에서는 대동맥 혈전이 발견된 미숙아 12명을 대상으로 하여 urokinase의 치료 효과를 투여군과 비투여군으로 나누어 비교 분석하였다.

## 대상과 방법

2002년 1월에서 12월까지 연세의료원 신생아 집중치료실에 입원한 미숙아중 제대 동맥 도관 삽입 후 복부 초음파상 대동맥 혈전이 발견된 환자 12례를 대상으로 조사하였다.

제대 동맥 도관은 3.5 Fr polyvinylchloride um-

bilical catheter (Vygon<sup>®</sup>, E.C.)를 사용하였고, 삽입 후 방사선 검사를 통하여 도관의 위치를 확인하여 6번에서 9번 흉추 사이에 위치하도록 조정하였다. 도관을 유지하는 동안 heparin을 1 U/ml로 지속 정주하였고 예방적 항생제를 투여하였다<sup>2, 3)</sup>.

대상 환자 12례에 대해 재태 연령, 출생 체중, 제대 동맥 도관 유지 기간, 발견 당시 혈전의 크기, 진단 당시의 나이, 제대 동맥 도관의 위치, urokinase 투여기간, 파종성 혈관내 응고증 유무에 대해 조사하였고, urokinase 투여 여부에 따라 투여군 6례, 비투여군 6례의 두 군으로 나누어 재태 연령, 출생 체중, 제대 동맥 도관 유지 기간, 진단 당시의 나이, 초기 혈전의 크기, 복부 초음파상 혈전의 크기 변화 및 소실까지의 기간을 비교 조사하였다.

Urokinase 투여 전후로 뇌초음파 검사를 시행하여 뇌출혈 여부와 DIC profile (prothrombin time (PT)/partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen, fibrinogen degradation products (FDP, D-dimer)를 확인하였다<sup>3, 7)</sup>. Urokinase는 4,400 IU/kg을 20분간 주입 후 4,400 IU/kg/hr로 지속 정주하였다<sup>4, 7-9)</sup>. Urokinase 투여 기간은 6일에서 13일이었다. 정주 시작 전과 시작 후 첫 12시간 동안은 4시간 간격으로 PTT, fibrinogen를 측정하였고, 이후에는 12시간마다 측정하여 결과에 따라 용량을 조절하였다<sup>4, 8)</sup>. Fibrinogen이 100 mg/dl 미만으로 떨어지면 urokinase 투여는 지속하면서 신선 냉동 혈장(fresh frozen plasma)을 10 ml/kg 투여하였다<sup>8)</sup>. PTT는 평균 46.4±4.9초로 전례에서 60초 이상 지연되는 경우가 한 번도 없었으며, fibrinogen은 1례에서 1회 78 mg/dl로 측정되어 신선 냉동 혈장을 투여하였고 이외에는 모두 100 mg/dl 이상이었다. 투여중 뇌출혈 여부와 관련하여 임상적으로는 신경학적 관찰과 심호흡계 감시를 주의깊게 하였으며, 뇌초음파를 3-5일 간격으로 시행하였다<sup>8)</sup>. 전례에서 뇌출혈은 없었고 DIC 검사상 출혈성 경향은 보이지 않았다.

### 1. 통계

전체 환자의 임상양상은 SPSS 10.0을 이용하였고 자료는 평균±표준편차 혹은 중앙값(범주)로 표현하였으며 urokinase 투여 여부에 따른 두 군간의 비교는 Mann-Whitney test를 시행하여  $P < 0.05$  일 경우 통

계적인 차이가 있다고 하였으며, 혈전의 감소 양상 비교 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하여 log rank method 상  $P < 0.05$  일 경우 통계적인 차이가 있다고 하였다.

**결 과**

대상 환자 12명의 평균 재태 연령은  $30 \pm 1.5$ 주였으며 체중은 평균  $1401 \pm 299$  g이었고 대상 환자 전원에게 제대 동맥 도관술을 시행하였고 도관의 위치는 7번에서 9번 흉추 사이에 위치하였다. 대동맥 혈전의 진단시기는 평균  $24.4 \pm 11.1$ 일이었고 전 대상 환자에서 파종성 혈관내 응고증의 소견은 보이지 않았으며, 혈전에 대해 치료를 하지 않은 환아는 6례, urokinase를 투여한 환아는 6례였다. Urokinase의 평균 투여기간은 11일(6-13일)이었다.

**1. Urokinase 투여군과 비투여군의 일반특성 비교**

Urokinase 투여군과 비투여군의 대상수는 각각 6례로, 재태 연령과 출생 체중, 제대 동맥 도관의 유지 기간에는 차이가 없었고, 대동맥 혈전의 진단 시기는 각각 생후  $17.8 \pm 6.3$ 일,  $31.0 \pm 11.3$ 일로 urokinase 투여군에서 빨리 진단되었다( $P=0.032$ )(Table 1).

**2. Urokinase 투여군과 비투여군의 치료 효과 비교**

초기 혈전 크기는 urokinase 투여군에서 14.2 mm (5-40), 비투여군에서 6.2 mm (2-20)로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 혈전의 크기가 50%로 감소된 기간은 투여군에서 7일(4-14일), 비투여군에서 30일(9-120일)로 투여군이 유의하게 짧았고( $P=0.017$ ), 혈전의 완전 소실까지의 기간도 투여군에서 22일(6-52일), 비투여군에서 68일(10-120일)로 투여군에서 짧았다( $P=0.044$ )(Table 2). 투여군과 비투여군의 대동맥 혈전의 소실 곡선을 비교해 보았을 때에도 투여군에서 유의하게 혈전이 빠르게 소실됨을 알 수 있었다( $P=0.012$ )(Fig. 1).

또한 투여군 내에서 초기 혈전 크기에 따른 혈전 소실의 기간을 비교해 보면, 진단시 혈전의 크기가 10 mm 이상인 3례와 10 mm 미만인 3례를 비교해 보았을 때, 혈전 크기의 50% 감소 기간은 각각 4-7일, 6-14일로 유의한 차이는 없었고, 혈전의 완전 소실까지의 기간도 22-52일, 10-75일로 의미있는 차이는 없었다. 치료하지 않았던 비투여군 내에서도 초기 혈전 크기에 따른 혈전 소실의 기간은 차이가 없었으며, urokinase 투여군에서 1례에서 5.6 mm 크기의 혈전이, 비투여군 2례에서 각각 13.8 mm, 4.5 mm 크기의 대동맥 혈전이 90일까지 남아있었다.

**Table 1.** Characteristics of Urokinase Treated and Control Groups

	Urokinase treated group (n=6)	Control group (n=6)
Gestational age (wks)	$30 \pm 1.5$	$30 \pm 1.6$
Birth weight (g)	$1388 \pm 228$	$1413 \pm 379$
Duration of catheter indwelling (days)	$15.7 \pm 5.6$	$15.8 \pm 6.7$
Age at initial diagnosis (days)*	$17.8 \pm 6.3$	$31.0 \pm 11.3$

\* $P=0.032$

Data are expressed as mean  $\pm$  SD.

**Table 2.** Effects of Urokinase Treatment

	Urokinase treated group (n=6)	Control group (n=6)	P-value
Initial size of the thrombus (mm)	14.2 (5-40)	6.2 (2-20)	NS
Days to 50% reduction in size (days)	7 (4-14)	30 (9-120)	0.017
Days to complete resolution (days)	22 (6-52)	68 (10-120)	0.044

Data are expressed as median (range)

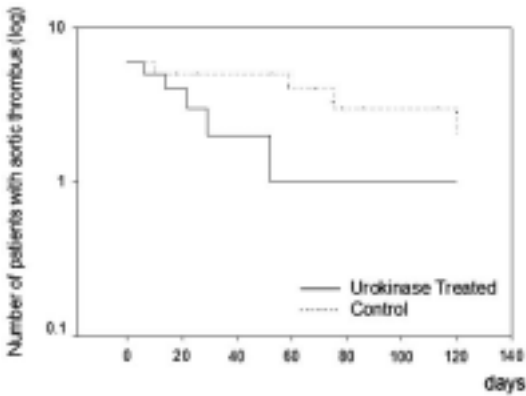


Fig. 1. Comparison of changes in size of aortic thrombus between urokinase treated and control group ( $P=0.012$ ).

## 고찰

미숙아, 저 체중 출생아나 중한 신생아의 경우에 제대 동맥 또는 정맥 도관 삽관은 영양주입, 감시, 약물 주입 등을 위한 신생아 집중 치료실에서 흔히 이루어지는 시술이나, 최근 보고에 의하면 신생아 혈전의 89%가 혈관내 도관과 연관이 있으며, 작은 혈관 크기, 혈류의 변화와 혈관 내벽의 기계적 손상이 이와 연관된 주요 위험인자로 알려져있다<sup>8, 10-13</sup>. Boo 등<sup>2</sup>의 보고에 따르면 제대 동맥 또는 정맥 도관 시술을 받은 환자 중 제대 정맥 도관 시술을 받았던 환자는 3.5%에서, 제대 동맥 도관에서는 27.6%에서 도관 제거 후에 혈전이 발견되어 제대 정맥 도관보다 제대 동맥 도관이 주요한 위험인자로 보고하였고, 도관의 유지기간이 길수록 혈전 생성 위험은 증가한다고 하였다. 중심 동맥 또는 정맥 도관 유지시에 1 U/ml의 저 용량의 heparin을 지속 주입하여 혈전의 생성을 줄이려는 노력이 있었는데, 이것은 도관을 막히지 않도록 유지해 주는 것에는 효과가 있으나 도관으로 인한 혈전 형성의 빈도를 감소시키지는 못하는 것으로 보고되고 있다<sup>3, 14, 15</sup>.

신생아에서 혈전의 치료에 관하여는 아직 정립되지 않았으며, 미숙아의 경우에는 더욱 그러하다<sup>8</sup>. 이는 신생아에서 혈액 응고 및 용해 시스템은 연장아와 어른과는 현저히 다르며, 정상 신생아의 경우에도 prothrombin, antithrombin III 및 몇몇 응고 인자들은

성인에 비해 50%에 불과하고, 미숙아와 중한 신생아의 경우에는 더욱 낮기 때문에 출혈의 위험이 높다<sup>16</sup>. 더욱이 plasminogen이 감소되어 있을 뿐 아니라 제 기능을 하지 못하고 조직의 plasminogen 활성 요소 (tissue plasminogen activator, t-PA)는 감소되어 있으며, plasminogen 활성 방해 요소는 정상이거나 증가해 있는 상태이므로 혈전 용해가 효과적이지 못하다<sup>16</sup>. Corrigan 등<sup>17</sup>은 신생아는 내인성 섬유소 용해 능력이 부족하므로 혈전 생성시에 혈전 용해제의 투여 필요성을 강조하였고, Giacoia<sup>16</sup>도 이러한 불리한 조건 때문에 투여시에 성인에서보다 높은 용량의 혈전 용해제를 투여하는 것이 효과적이라고 주장하였다<sup>7</sup>. 또 plasminogen을 높이고 섬유소 용해 상태 (fibrinolytic state)를 조성하기 위해 fibrinogen 수치를 주기적으로 검사하여 신선 냉동 혈장을 투여하는 것을 권유하였다<sup>4, 5, 16</sup>.

치료제로 고려될 수 있는 혈전 용해제로는 일반적으로 urokinase, streptokinase와 t-PA를 고려할 수 있고, 이들은 모두 내인성 plasminogen을 plasmin으로 전환시키는 역할을 한다<sup>6</sup>. 체내를 순환하고 있는 plasminogen이 plasmin으로 전환되면, plasmin은 fibrin, fibrinogen, 5번과 8번 응고인자를 분해하여 혈전을 용해시키는 작용을 한다<sup>7</sup>. Urokinase는 사람의 신장과 혈관 내피 세포에서 합성되었고, streptokinase와 비교하여 더 직접적인 plasminogen 활성제이고 항원성이 없으며 fibrin에 보다 선택적 작용을 하고 용량-반응 관계가 뚜렷하며, 또 출혈 경향이 더 적다고 알려져 있기 때문에 신생아에게 적합한 혈전 용해제라고 할 수 있다<sup>4, 5, 7, 8</sup>. 최근에 t-PA 등에 대해서도 신생아에서의 임상 연구가 활발히 진행 중이다<sup>8</sup>. 이러한 혈전 용해제는 최근 10일 이내에 수술한 경우, 심한 출혈의 병력, 주산기 가사로 인한 뇌 손상, 조절되지 않는 고혈압, 심한 혈소판 감소증 등의 금기 사항의 유무를 조심스럽게 확인한 후에 투여해야 한다<sup>1</sup>.

Nowak-Góttl 등<sup>6</sup>은 1970년에서 1988년의 기간 동안 발표된 문헌 고찰을 통해 신생아와 영아에서 urokinase, streptokinase와 t-PA의 세가지 약제의 효과를 비교하였는데 통계적으로 의미 있는 차이는 없다고 하였으며, 또한 수일간에 걸쳐 형성된 혈전은 혈전 용해 치료에 반응하지 않을 수 있기 때문에 6-7

일 간의 치료에도 검사상 반응이 없으면 치료를 중단해야 한다고 하였다. 본 연구에서도 urokinase 치료에 반응이 없었던 1례는 진단시 5.6 mm 크기의 혈전이었고 10일간의 치료에도 크기에 변화가 없어서 urokinase에 반응하지 않는 혈전일 가능성이 높으므로 이 환아에서의 치료를 중단하였다.

Wever 등<sup>8)</sup>은 도관의 합병증으로 인한 중심 정맥 혈전이 있는 신생아 26명에게 urokinase를 4,400 IU/kg을 10분간 주입 후 4,400 IU/kg/hr로 지속 정주하여, 이들 중 13명(50%)는 완전 용해, 3명(12%)은 부분 용해, 10명(38%)은 반응이 없었다고 보고하였다. 이는 어른에서 알려져 있는 urokinase 효과에 비해 저조한 결과로, 신생아는 어른에 비해 plasminogen이 낮고, plasminogen 활성화 방해가 많아 섬유소 용해 작용이 떨어지므로 혈전 용해 치료에도 반응이 낮은 것으로 추정하였다. Urokinase 치료 중에 fibrinogen과 thrombin time의 변화가 적었던 점이 이러한 추측을 뒷받침할 수 있다. 그래서 plasminogen 농도를 높이는 것이 혈전 용해를 촉진시킬 것이라는 생각을 할 수 있으나, Wever 등<sup>8)</sup>의 연구에서는 신선 냉동 혈장 투여가 urokinase 치료 성과를 향상시키지는 못했다. Andrew 등<sup>18)</sup>은 신생아기에 성인에 비해서 혈전 용해제에 다소 낮은 반응을 보이는 것은 역시 plasminogen이 낮기 때문이라고 하였고, 신선 냉동 혈장 투여가 치료 성적에 기여하지 못하는 것은 신선 냉동 혈장이 plasminogen 농축액에 비해 plasminogen 수치를 효과적으로 높이지 못하기 때문이라고 하였다.

현재까지의 연구에서 밝혀진 바에 의하면 성공적인 혈전 용해 치료를 위하여는 혈전 용해제의 용량, 치료 기간, 치료 시작 시기 등이 중요한 영향을 미친다<sup>9)</sup>. 치료를 빨리 시작할 수록 치료 성적이 더 좋으며 이를 위하여는 제대 동맥 또는 정맥 도관 제거 후에 바로 복부 초음파를 통해 조기 진단을 해야 한다<sup>9, 19)</sup>. 본 연구에서는 제대 동맥 도관을 제거한 후 복부 초음파를 통해 대동맥 혈전을 진단할 수 있었고, 논란은 있지만 urokinase의 효과적인 약리 작용을 위해 fibrinogen 수치를 주기적으로 검사하여 신선 냉동 혈장을 투여 하였다. 치료 성적은 urokinase로 치료한 6례 중 5례(83%)에서 완전 용해되었고, 1례(17%)에서는 반응이 없었다. 혈전의 크기가 반으로 줄어든

기간과 혈전이 완전히 소실된 기간을 치료하지 않은 군과 비교해 보았을 때 현저하게 단축되는 소견을 보였다.

Urokinase 치료 중의 출혈 관련 부작용에 관하여는 어른의 경우 심각한 출혈은 약 10%, 그 중 뇌출혈은 0.2-1.0%로 알려져 있는데, 신생아의 경우에는 뚜렷이 밝혀진 바는 없으나 urokinase 관련 출혈 부작용은 어른에 비해 현저히 적다고 보고한 경우도 있으며<sup>16)</sup>, 미숙아의 경우에 urokinase 투여 여부와 관계없이 뇌 혈관 조직의 생리적인 미숙함으로 인해 35주 미만에서 34-43%의 뇌실내 출혈 위험이 보고된 바 있는 고위험군이므로 극도의 제한점을 가지고 있다<sup>5, 20, 21)</sup>. Zenz 등<sup>21)</sup>은 혈전 용해 치료와 뇌 출혈과 관련하여 이전의 30년간의 보고를 종합하였는데, 뇌출혈은 urokinase, streptokinase 또는 t-PA로 혈전 용해 치료를 받은 929명중 14명(1.5%)에서 발생하였고 468명의 1개월 이상의 소아 중 2명(0.4%), 83명의 만삭아 중 1명(1.2%), 86명의 미숙아 중 11명(13.8%)로 미숙아에서 현저히 발생율이 높았으며 이들 환아 중 대부분(10/40, 25%)은 생후 1주일 이내의 환아였다. 그런데 미숙아 자연적 뇌실내 출혈의 90%가 생후 5 일 이내에 발생하므로 Zenz 등<sup>21)</sup>의 연구 결과로 미숙아에서 혈전 용해 치료로 인한 뇌출혈의 빈도가 높다고 결론지을 수는 없고, 만삭아와 1개월 이상의 소아에서는 혈전 용해 치료와 관련된 출혈 부작용은 그 빈도가 낮다고 할 수 있다. Wever 등<sup>8)</sup>의 연구에서도 26명 중 경도의 말초 출혈 경향이 2명(8%)에서 있었고 뇌출혈은 없었다고 보고하였고, Nowak-Göttl 등<sup>6)</sup>도 전체적으로 폐색전증 1.1%, 폐출혈 0.6%, 위장관 출혈 0.6%, 뇌실내 출혈 2.7%로 성인에 비해 현저히 적다고 하였다. 또한 Distefano 등<sup>9)</sup>은 치료 중 출혈 경향은 hypofibrinogemia 때문이므로 urokinase 치료 중에 신선 냉동 혈장을 같이 투여하는 것이 출혈의 위험을 줄인다고 하였다.

본 연구에서도 출혈 관련 부작용은 전례에서 보이지 않았었고 더욱이 투여군의 6례 모두 자연적인 뇌실내 출혈의 고위험군인 32주 이하의 미숙아였으나 urokinase 치료로 뇌실내 출혈의 위험이 증가되지는 않았다. 앞서 언급했던 신생아, 특히 미숙아의 미성숙한 섬유소 용해 시스템에 관련되어 혈전 용해 치료에서 성인에 비해 반응이 낮은 점이 이러한 추측을 뒷

받침 할 수 있을 것이라고 생각된다.

대동맥 혈전은 합병증의 빈도는 낮지만 발생하면 심각한 손상을 줄 수 있으므로 결코 간과할 수 없으며, 무증상 대동맥 혈전 또한 위치에 따라 신동맥 주변에 위치하는 경우에 신손상을 초래할 가능성 등을 배제할 수 없으므로 제대 동맥 도관 제거 후 복부 초음파를 통한 혈전의 진단은 필수적이다. 또한 일반적으로 뇌실내 출혈의 가능성이 높은 미숙아에서 urokinase의 치료 부작용이 염려되지만, 현재까지의 보고에서 그 부작용 발생율은 성인에 비해 오히려 낮았다. 본 연구에서도 대상 환아수는 적지만 뇌출혈 등의 심각한 부작용은 없었던 점으로 미루어 보아 urokinase는 비교적 안전하게 투여할 수 있으며, 잠재적인 신손상 등의 장기 손상 위험성을 감안하면 무증상 대동맥 혈전이 진단된 미숙아에서 urokinase 치료가 고려되어야 한다고 사료된다.

요 약

목적 : 미숙아에서 무증상 대동맥 혈전의 적절한 치료지침은 아직 확립되어 있지 않다. 본 연구에서는 대동맥 혈전이 발견된 미숙아에서 urokinase의 치료 효과를 비투여군과 비교 분석하였다.

방법 : 2002년 1월부터 12월까지 연세의료원 신생아 집중치료실에 입원한 미숙아중 제대동맥 도관삽입 후 복부 초음파상 대동맥 혈전이 발견된 환아 12례를 대상으로 하였다. Urokinase 투여군 6례와 비투여군 6례에서 복부 초음파상 혈전 크기의 변화 및 소실까지의 기간 등을 비교 조사하였다. Urokinase 투여 전후로 뇌초음파검사를 시행하여 뇌출혈 여부와 DIC profile을 확인 하였고, 전례에서 뇌출혈과 출혈성 경향은 보이지 않았다. Urokinase는 4,400 IU/kg을 20분간 주입 후 4,400 IU/kg/hr로 지속정주하면서 PTT, fibrinogen 결과에 따라 용량을 조절하였다. Urokinase의 평균 투여기간은 11일(6-13일)이었다.

결과 : 대동맥 혈전의 진단시기는 urokinase 투여군이 비투여군(17.8±6.3일 vs 31.0±11.3일, P=0.032)보다 빨랐고, 초기 혈전크기는 두군 간에 차이가 없었다[14.2 mm (5-40) vs 6.2 mm (2-20), P=0.196]. 혈전크기가 50%로 감소된 기간은 투여군

이 유의하게 짧았고[7일(4-14일) vs 30일(9-120일), P=0.017], 혈전 완전소실까지의 기간도 투여군에서 짧았다[22일(6-52일) vs 68일(10-120일), P=0.044]. 초기 혈전크기에 따른 치료 효과에는 유의한 차이가 없었다. Urokinase 투여군의 1례, 비투여군의 2례에서 대동맥 혈전이 90일까지 잔존하였다.

결론 : 미숙아 대동맥 혈전의 urokinase 투여는 혈전크기의 감소에 효과적이며 혈전의 완전소실까지의 기간도 단축될 뿐 아니라 비교적 안전하므로, urokinase는 미숙아의 대동맥 혈전 치료에 효과적인 치료법으로 고려될 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2000;27:623-41.
- 2) Boo NY, Wong NC, Syed SZ, Lye MS. Risk factors associated with umbilical vascular catheter-associated thrombosis in newborn infants. J Paediatr Child Health 1999;35:460-5.
- 3) Doyle JJ, Schmidt B, Blanchette V, Zipursky A. Hematology. In : Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology : Pathophysiology and management of the newborn. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p1082-91.
- 4) Smith PK, Miller DA, Lail S, Mehta AV. Urokinase treatment of neonatal aortoiliac thrombosis caused by umbilical artery catheterization : A case report. J Vasc Surg 1991;14:684-7.
- 5) Hustead VA, Wicklund BM. Treatment of neonatal aortic thrombosis with urokinase. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990;12:336-9.
- 6) Nowak-Góttl U, Auberger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WD, et al. Thrombolysis in newborns and infants. Thromb Haemost 1999;82 Suppl:112-6.
- 7) Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB. The blood and hematopoietic system. In : Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine : Disease of the fetus and infant. 7th ed. Missouri : Mosby, Inc; 2002. p 1226-32.
- 8) Wever ML, Liem KD, Geven WB, Tanke RB. Urokinase therapy in neonates with catheter re-

- lated central venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;73:180-5.
- 9) Distefano G, Rodono A, Cilauro S, Saporito A, Pennisi F, Smilari P, et al. Fibrinolytic treatment of portal vein thrombosis after umbilical catheterization using systemic urokinase. *Pediatr Int* 2000;42:82-4.
  - 10) Aspesberro F, Beghetti M, Oberhansli I, Ozsahin H, Humbert J, Rimensberger PC. Local low-dose urokinase treatment of acquired intracardiac thrombi in preterm infants. *Eur J Paediatr* 1999; 158:698-701.
  - 11) Ellis D, Kaye RD, Bontempo FA. Aortic and renal artery thrombosis in a neonate: recovery with thrombolytic therapy. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:641-4.
  - 12) Rehan VK, Cronin CM, Browman JM. Neonatal portal vein thrombosis successfully treated by regional streptokinase infusion. *Eur J Pediatr* 1994;153:456-9.
  - 13) Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-43.
  - 14) Ankola PA, Atakent YS. Effect of adding heparin in very low concentration to the infusate to prolong the patency of umbilical artery catheters. *Am J Perinatol* 1993;10:229-32.
  - 15) Horgan MJ, Bartoletti A, Polansky S, Peters JC, Manning TJ, Lamont BM. Effect of heparin infusates in umbilical arterial catheters on frequency of thrombotic complications. *J Pediatr* 1987;111:774-8.
  - 16) Giacoia GP. High-dose urokinase therapy in newborn infants with major vessel thrombosis. *Clin Pediatr* 1993;32:231-7.
  - 17) Corrigan JJ, Sleeth JJ, Jeter M, Lox CD. Newborn's fibrinolytic mechanism: components and plasmin generation. *Am J Hematol* 1989;32:273-8.
  - 18) Andrew M, Brooker L, Leaker M, Paes B, Weitz J. Fibrin clot lysis by thrombolytic agents is impaired in newborns due to a low plasminogen concentration. *Thromb Haemost* 1992;68:325-30.
  - 19) Rohana J, Boo NY, Zarina AL, Hasniah AL. Delayed diagnosis and treatment of umbilical arterial catheter-associated aortic thrombus. *J Paediatr Child Health* 2001;37:526-7.
  - 20) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders Co; 1995. p 311-61.
  - 21) Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy

in children : a review of the literature of the last  
thirty years. Semin Thromb Hemost  
1997;23:321- 32.