

미숙아와 아픈 신생아에서 발생하는 내분비 질환

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

정 민 호

Endocrine Disorders in the Sick and Preterm Newborn

Min Ho Jung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Endocrine disorders develop commonly in preterm neonates and critically ill neonates. Preterm newborns have immature endocrine system as well as immature organs. Their adaptation to extrauterine life might be more challenging and more unfavorable. The most common endocrine disorders in the sick and preterm newborn are thyroid disorders, hypocalcemia, adrenal insufficiency and disorders of glucose metabolism. To detect the endocrine problems appropriately and to find best approaches to them, pediatric neonatologists and endocrinologists should be well aware of the epidemiology, pathophysiology, clinical characteristics and effective management of common endocrine disorders in the sick and preterm newborns. (**J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2011;16:73-79**)

Key Words: Endocrine; Newborn; Preterm

서 론

내분비 질환은 신생아 집중 치료실(neonatal intensive care unit, NICU)에 입원한 신생아와 심각한 질병에 걸린 신생아에서 드물지 않게 발생한다. 신생아의 조산, 저출생체중(low birth weight, LBW), 극소저출생체중(very low birth weight, VLBW), 임신나이에 비해 과소체중(small for gestational age, SGA), 스트레스 등이 내분비 질환의 발생에 영향을 준다. 빈도가 높은 신생아 내분비 질환들은 갑상샘 이상, 부신 부전, 저칼슘혈증, 저혈당증, 고혈당증 등이다¹⁾. 본 중설에서는 미숙아나 아픈 신생아에서 발생하는 내분비 질환의 양상과 특성, 접근 방법, 해결 과제 등에 대하여 살펴보고자 한다.

갑상샘 질환

갑상샘 질환은 조산아와 아픈 신생아에서 가장 흔하게 발

생하는 내분비 질환이다. 일과성 미숙아 저티록신혈증(transient hypothyroxinemia of prematurity), nonthyroidal illness (sick euthyroid syndrome), 원발성 갑상샘저하증 등이 문제가 된다. 중추성 갑상샘저하증도 저티록신혈증과 유사한 호르몬 검사 소견을 보이며 영구적인 선천성 갑상샘저하증의 13% 정도까지 발생률이 보고되고 있어²⁾ 반드시 감별이 필요하다.

1. 조산아의 갑상샘 기능

조산아의 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축의 특성은 다음과 같다: 갑상샘자극호르몬분비호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 생성과 분비의 감소, 갑상샘자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)에 대한 갑상샘 반응의 감소, 갑상샘에서 요오드 유기화의 감소, 말초에서 티록신(thyroxine, T₄)으로부터 삼요오드타이로닌(triiodothyronine, T₃)으로 전환의 감소^{3, 4)}. 만삭아에 비하여 조산아는 태출의 T₄와 유리 T₄ 농도가 더 낮고, 이들 호르몬 농도는 임신나이 및 출생체중과 관련이 있다. 조산아는 갑상샘-결합 글로불린(thyroid-binding globulin, TBG) 농도도 낮고, TSH와 T₃는 정상 또는 낮다.

출생 후 정상적인 신생아에서 관찰되는 TSH surge와 T₄,

Received: 16 August, 2011, Accepted: 18 August, 2011
Address for correspondence: Min Ho Jung, M.D.
Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea Yeouido St. Mary's Hospital, 62 Yeouido-Dong, Yeongdeungpo-Gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82.2-3779-1131, Fax: +82.2-783-2589
E-mail: jmhp@catholic.ac.kr

유리 T_4 , T_3 농도의 증가가 조산아에서는 약하게 나타난다^{3,5}. 임신나이 30주에서 37주 사이에 출생한 조산아는 출생 후 T_4 와 유리 T_4 가 증가하여 12-72시간 사이에 최고치에 이르고, 이후 만삭아와 같은 양상으로 감소한다⁶. 이들의 T_4 , 유리 T_4 농도는 만삭아보다 낮은 수준에 머물다가 4-8주 동안 상승하여 만삭아와 같은 수준으로 증가한다^{3, 5, 6}. THS surge는 만삭아와 유사한 폭과 시간을 보여 30-90분에 약 70 mIU/L의 최고치에 이른다^{6, 7}. 한편, 임신나이 30-31주 미만의 심한 조산아나 1,500 g 미만의 VLBW 신생아의 경우 출생 후 1-2주일 사이에 T_4 와 유리 T_4 가 점점 감소하였다가 이후 점차적인 상승을 보인다^{3, 5, 7, 8}. 이들의 TSH 최고치(약 8 mIU/L)는 만삭아들과 비교하여 현저하게 낮은 수치를 보인다⁹. 이런 이유로 일과성 저티록신혈증이 미숙아과 LBW 영아의 가장 흔한 갑상샘 질환이다.

2. 일과성 미숙아 저티록신혈증 (Transient Hypothyroxinemia of Prematurity)

일과성 저티록신혈증은 T_4 와 유리 T_4 농도의 일시적인 저하와 정상 또는 감소된 TSH 농도를 특징으로 한다^{4, 9}. 조산아와 LBW 또는 VLBW 영아의 24-50%에서 발생하는 것으로 알려졌다¹⁰. 조산아에서 정상 티록신 농도 분포가 아직 불명확하기 때문에 T_4 와 유리 T_4 저하의 기준은 설정하기 어렵다⁹. 일과성 저티록신혈증의 원인으로는 모체 T_4 전달의 소실, 약한 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축 반응, 낮은 TBG 농도, nonthyroidal illness, 당류코르티코이드나 도파민 같은 약물의 투여, 요오드 결핍, 요오드에 노출(소독제, 약물, 조영제) 등 여러 요인이 복합적으로 작용한다^{4, 5, 9}.

여러 연구에 따르면 저티록신혈증을 가진 조산아는 경과가 더 불량하다^{3, 5, 7}. 갑상샘호르몬 농도가 낮은 경우 주산기 사망률과 합병증(뇌실내 출혈, 뇌실주변 음영감소[echoleucencies], 산소 투여 기간의 증가, 기계 환기 기간의 증가 등)의 발생 위험이 높은 것으로 보고되었다. 하지만 갑상샘호르몬 농도의 저하가 이들 합병증의 원인인지, 아니면 단순히 조산아의 심한 질병 상태의 반영인지는 아직 확실하지 않다^{3, 9}. 한편 대부분의 연구에서 갑상샘호르몬 보충 후 조산아들의 합병증, 사망률, 신경발달 상태는 개선되지 않았다^{11, 12}. 현재로서 일과성 저티록신혈증을 가진 조산아에서 티록신 보충이 효과가 있는지를 판단하기 위한 증거는 불충분하다고 할 수 있다.

3. Nonthyroidal Illness (Sick Euthyroid Syndrome)

조산아는 출산 손상, 저산소증, 산혈증, 감염, 저혈당, 저

칼슘혈증 등과 같은 질병에 대한 감수성이 더 높다⁴. 이러한 질병들과 함께 상대적 영양결핍의 영향으로 T_4 가 T_3 로 전환되는 과정이 방해를 받는다. 그 결과로 조산아의 특징인 낮은 T_3 는 더욱 감소한다. 이 영아들에서 reverse T_3 농도는 보통 상승, 총 T_4 농도는 정상 또는 감소하고, 유리 T_4 농도는 임신나이와 체중이 같은 건강한 조산아의 정상 범위에 있다. TSH 농도는 낮다. Nonthyroidal illness에 의한 갑상샘 이상은 치료할 필요가 없다.

4. 원발성 갑상샘저하증

원발성 갑상샘저하증은 낮은 T_4 와 상승된 TSH 농도를 특징으로 하며, 만삭아보다 조산아, VLBW, 아픈 영아에서 더 많이 발생한다⁵. 이들에서 원발성 갑상샘저하증의 원인은 요오드 결핍, 소독제 내 요오드의 갑상샘-억제 효과에 대한 감수성 증가¹³, nonthyroidal illness로부터 회복¹⁴ 등이다. 일부 영아들은 TSH 농도의 상승이 늦게 나타나는데, 이들은 처음 신생아 선별검사에서는 정상 TSH 농도를 보이고 생후 수일 또는 수주 뒤에야 TSH 상승이 발견된다^{5, 14}. 앞의 원인들 외에 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축 성숙의 발달 지연과 조산아와 아픈 신생아의 치료에 사용되는 약물(도파민, 당류코르티코이드)에 의한 TSH 농도의 억제 등의 요인이 TSH 상승을 지연시킬 수 있다¹⁴. 이 TSH 상승의 지연은 VLBW 영아에서 더 자주 발생한다¹⁵. 한 연구에서 TSH 상승의 지연은 1.4%의 빈도로 관찰되었는데¹⁴, 이 영아들은 대부분 조산이었고, 많은 경우 요오드에 노출된 증거를 가지고 있었다. 그리고 해당 영아의 반 이상에서 TSH 농도 상승은 지속되거나, 계속 증가하거나, 치료해야 할 만큼 충분히 심한 소견을 보였다.

원발성 갑상샘저하증은 일과성일 수 있는데, 특히 TSH 상승 지연을 보인 원발성 갑상샘저하증은 일과성의 가능성이 높다. 이 영아들의 장기적인 예후는 확실하지 않지만, 발달 장애와 관련될 수 있다. 그러므로 VLBW 영아와 NICU 치료 중인 영아에서 원발성 갑상샘저하증을 적절한 시기에 진단하려면 생후 2-6주에 재검사를 시행하는 것이 바람직하다^{14, 15}.

저칼슘혈증

저칼슘혈증은 혈청 칼슘 농도 7.5 mg/dL 미만, 또는 이온화 칼슘 1.2 mmol/L 미만으로 정의된다. 저칼슘혈증은 NICU에서 치료 중인 영아에서 더 흔히 발생한다¹⁶. 저칼슘혈증의 증상은 떨림, 테타니, 경련, 후두경련 등과 같은 신경근 과민성과 무호흡, 청색증, 빈맥, 빈호흡, 구토, 수유 곤란 등과 같은 비특이적 증상으로 발현한다. 일부는 아무 증상이 없을

수도 있다.

신생아 저칼슘혈증은 발생 연령에 따라 원인이 다르다. 조기 신생아 저칼슘혈증은 생후 3일 이내에 발생하며 NICU에서 흔히 발생하는데, 조산아의 26-50%에서 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 후기 신생아 저칼슘혈증은 생후 5-10일 경에 발생한다.

1. 조기 신생아 저칼슘혈증

조기 저칼슘혈증은 생후 24-48시간에 일어나는 정상적 혈청 칼슘 농도 감소의 폭이 커진 결과로 발생한다¹⁶⁾. 출생 후 태반을 통한 모체로부터의 칼슘 공급이 중단되면 신생아의 칼슘 농도는 떨어진다. 이는 부갑상샘호르몬(parathyroid hormone, PTH) 분비를 자극하지만, 부갑상샘의 반응이 느리기 때문에 생후 48시간 이내에 혈청 칼슘 농도는 생리학적 nadir에 도달한다. 일부 신생아에서 총 칼슘과 이온화 칼슘이 더 급속하게, 그리고 정상적인 nadir보다 낮은 수준으로 감소하는데, 이 현상은 조산아, SGA, 신생아 가사, 임신성 또는 영구적 당뇨병 산모로부터 출생한 신생아에서 특히 자주 발생한다¹⁶⁻¹⁸⁾. LBW 신생아의 30-39%^{17, 18)}와 당뇨병 산모에게서 난 신생아의 50%¹⁹⁾에서 조기 저칼슘혈증이 발생하는 것으로 보고되었다.

조산아에서 조기 저칼슘혈증은 생리적인 생후 PTH 상승의 약화, PTH에 대한 신장 요세관의 상대적인 저항성, 칼시토닌 농도 상승의 지속 등 때문에 발생한다고 생각되어 왔다^{16, 19)}. LBW 신생아에서는 급속한 칼슘의 골격 흡착과 칼시트리올에 대한 장관과 골의 상대적 저항성이 저칼슘혈증을 일으키는 부가적인 원인이 될 수 있다. 가사와 주산기 스트레스에 노출된 신생아에서는 칼슘 섭취 감소, 세포 손상에 따른 인산염 증가, 칼시토닌 상승 등이 저칼슘혈증을 유발한다. 당뇨병 산모에서 출생한 신생아의 경우는 산모의 요 칼슘과 마그네슘 분비 증가의 결과로 태반을 통한 칼슘과 마그네슘 전달의 감소, 신생아의 PTH 분비 감소, 신생아의 칼시토닌 증가, 칼슘 섭취와 흡수의 결핍 등이 발생하는 것으로 추정된다.

NICU에서 흔히 시행되는 치료들이 조기 저칼슘혈증과 관련되기도 한다¹⁹⁾. Aminoglycoside 항생제는 칼슘과 마그네슘의 소변 배출을 증가시킨다. 인산염, 구연산염(citrate), 지방산 등과 같이 칼슘과 결합하여 칼슘을 격리하는 물질은 이온화 칼슘 농도를 떨어뜨릴 수 있다. 중탄산염은 칼슘의 알부민 결합을 증가시켜 이온화 칼슘을 감소시킬 수 있다.

2. 후기 신생아 저칼슘혈증

생후 3일 이후 발생하는 저칼슘혈증의 가장 흔한 원인 가

운데 하나는 음식을 통한 과도한 인산염의 섭취이다¹⁹⁾. 다른 원인들로는 신장 형성저하증이나 폐쇄성 신장병증에 따른 만성 신부전, 저마그네슘혈증, 산모의 비타민 D 부족과 관련된 비타민 D 결핍증 등이 있다¹⁶⁾.

영아의 부갑상샘저하증은 보통 부갑상샘 기능의 성숙이 지연되는 것이 원인이지만, 배아발생장애(dysembryogenesis)에 의해서도 발생할 수 있다¹⁹⁾. 가장 흔한 발생장애는 DiGeorge 증후군(DiGeorge and velocardiofacial syndrome)으로, 3번째와 4번째 인두주머니(branchial pouch)의 발육불량이 특징이다. 이 증후군은 흔히 염색체 22q11.2의 미세결손과 관련이 있다²⁰⁾. 임상적인 표현형과 중증도는 다양하다. 전형적인 DiGeorge 증후군은 1) 부갑상샘 형성저하증, 2) T-림프구 기능 결손과 세포-매개 면역 장애, 3) 심장 또는 대동맥궁의 conotruncal defect을 삼정후(triad)로 한다. 22q11.2 결손과 관련된 증후군은 CATCH-22 증후군(cardiac anomalies, abnormal facies, thymic hypoplasia or aplasia, cleft palate, and hypocalcemia with deletion at 22q)으로 분류된다. 22q11.2 결손을 가진 일부 영아는 다른 임상 소견 없이 신생아 부갑상샘저하증만을 보일 수 있다. 부갑상샘저하증은 영구적 또는 일과성이며, 영아기 동안 소실되었다가 스트레스나 심한 질병에 걸렸을 때 재발할 수 있다²¹⁾.

3. 신생아 저칼슘혈증의 검사와 치료

지속적이거나 반복적인 저칼슘혈증을 보이는 신생아는 치료 전에 다음 검사를 시행한다: 혈청 총 칼슘과 이온화 칼슘, 마그네슘, 인, 크레아티닌, calcidiol, calcitriol, intact PTH, 소변 칼슘과 크레아티닌. 신생아의 급성 또는 증상을 가진 저칼슘혈증은 칼슘염의 정맥내 주입으로 치료한다. 10% Calcium gluconate (9.3 mg/mL of elemental calcium)이 가장 흔히 사용된다. 증상이 없는 신생아는 조산아의 경우 혈청 총 칼슘 6 mg/dL 미만, 만삭아의 경우 7 mg/dL 미만일 때 치료한다. 칼슘 보충은 환자의 상태에 따라 정맥내 또는 경구로 투여한다. 저칼슘혈증의 원인에 따라 칼슘 보충 외 추가적인 치료를 시행한다.

부신 부전

시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 축의 성숙은 복잡한 과정으로 자궁내에서 시작하고 산모, 태반, 태아 인자의 상호작용으로 일어난다²²⁾. 자궁내 환경은 임신 후기까지 태아가 산모의 코르티솔에 영향을 받지 않도록 보호하고, 임신 후반기에 임박하여 HPA 축의 활성을 자극한다.

태반은 HPA 축의 정상적인 발달에 매우 중요한 두 가지 작용을 가진다. 첫째, 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β -HSD2)를 통해 코르티솔을 비활성형인 코르티손으로 산화시키는 작용을 한다. 이 작용은 태아가 산모의 코르티솔에 노출되는 것을 제한한다. 임신 1기 동안 산모의 코르티솔은 태반을 통과하여 태아의 HPA 축에 음성 되먹임 작용을 하고 태아의 코르티솔 생성을 억제한다. 임신 전반기 동안 태반 11β -HSD2 활성도는 낮은 상태에 있다가 임신 3기가 되면 증가하여 태아의 HPA 축에 대한 음성 되먹임을 감소시키고 태아 코르티코트로핀(ACTH) 생성을 자극한다. 임신 후반기의 이러한 변화는 부신 신피질(neocortex)의 발달에 필요한 자극을 제공한다. 둘째, 태반은 코르티코트로핀-분비인자(corticotropin-releasing factor, CRH)를 생성한다. 시상하부의 CRH와 달리 태반 CRH의 생성은 코르티솔에 의해 항진되고, 태아의 부신 스테로이드 생성을 자극한다²³⁾. 태반의 CRH는 만삭에 임박하여 증가한다.

위의 신호들에 대한 반응으로 태아의 부신은 임신 후반기 동안 현저하게 커지는데²⁴⁾, 주로 태아 영역이 비대해진다. 대부분의 임신 기간 동안 태아의 부신은 3β -HSD의 활성도가 없기 때문에 주로 dehydroepiandrosterone과 dehydroepiandrosterone-sulfate을 생성한다. 결과적으로 임신 23주 전까지 태아는 스스로 코르티솔을 생성할 수 없으며, 이러한 상태는 ACTH 자극이 증가하는 임신 30주까지 지속된다. 대신에 코르티솔은 3β -HSD의 작용을 우회하여 태반의 프로게스테론으로부터 합성된다. 그렇지만 조산을 유발하는 상황이 발생하면 부신 피질의 성숙이 가속화되고 3β -HSD의 활성이 정상보다 일찍 나타날 수 있다²⁵⁾.

조산아는 스트레스에 대하여 불완전하게 반응한다. 이와 같은 감소된 반응은 주로 부신 차원에서 발생하며, 생후 2주 내에 국한된 것으로 보인다(일시적 미숙아 부신피질 부전, temporary adrenocortical insufficiency of the premature [TAPI])²⁶⁾. 영아의 코르티솔의 정상 범위에 대해서는 아직 일치된 기준이 없다. 일부 저자들이 출생 후 수주 동안 조산아의 ACTH 및 CRH 자극 검사 결과와 함께 코르티솔 측정치를 제시하였으나^{27, 28)}, 정상 범위에 대해서는 아직 논란이 많다²⁹⁾. 정상 범위는 1-2 μ g/dL까지 낮을 수도 있다³⁰⁾. 질병이나 스트레스에 비해 코르티솔 생성, 공급이 불충분한 경우를 상대적 부신 부전(relative adrenal insufficiency)이라 하는데, 성인과 마찬가지로 미숙아나 아픈 만삭 신생아의 질병 이환률과 사망률 증가에 관련이 있는 것으로 보고되고 있다²²⁾.

조산아에서 불충분한 부신 기능은 저혈압과 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD)의 발생과 관련이 있음이 보고되었다^{26, 31)}. 조산아나 심하게 아픈 신생아에서

부신 부전의 진단에는 표준 용량 ACTH 자극 검사 또는 저용량 ACTH 자극 검사가 이용되고 있다^{32, 33)}.

1. 저혈압

일시적 미숙아 부신피질 부전(TAP)은 VLBW 영아의 난치성 저혈압의 원인이 될 수 있다. 낮은 코르티솔 농도는 낮은 혈압 및 수축촉진제 치료에 대한 반응이 불량한 것과 상관이 있었다²⁹⁾. 난치성 저혈압이 있는 조산아를 저용량 hydrocortisone으로 치료한 경우 수축촉진제 치료에 대한 반응과 속도를 향상시킨다는 보고³⁴⁾가 있었으나, 효과가 없다는 연구³⁵⁾도 있어 추가적인 검토가 필요하다.

2. 기관지폐이형성증 (Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)

BPD가 발생하는 영아는 ACTH 자극 검사에 대한 반응이 유의하게 감소되어 있고³⁶⁾, 폐 염증의 지표들이 조기에 상승하는 소견을 보인다³⁷⁾. 그래서 불충분한 코르티솔 작용 때문에 염증 반응이 증폭되고, 그 결과 만성 폐 질환이 발생한다는 가설이 성립할 수 있다.

조산아에서 조기 부신 부전을 예방하기 위하여 저용량 hydrocortisone (1 mg/kg/일)을 투여한 결과 월경후 연령 36주에 산소에 의존하지 않고 생존하는 확률이 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다³⁸⁾. 하지만 대상군을 늘려 시행한 연구에서는 같은 결과가 확인되지 않았으며, 오히려 위장관 천공의 위험이 증가하였다³⁹⁾.

저혈당

진단 목적을 위한 저혈당의 기준은 통상 혈장 포도당 농도 50 mg/dL 미만이며⁴⁰⁾, 저혈당의 치료를 위한 기준은 최저 혈장 포도당 농도 70 mg/dL이다. 침상에서 흔히 사용되는 혈당 측정기는 선별 검사용으로, 정확한 혈장 포도당 농도를 반영하는 데에는 한계가 있다.

신생아 포도당 대사의 가장 중요한 점은 뇌와 다른 주요 장기에 충분한 포도당을 에너지원으로 공급하는 것이다. 신생아는 포도당 회전율이 높아 약 4-6 mg/kg/min에 이른다. 출생과 동시에 태반을 통한 포도당 공급이 중단되면 대부분의 건강한 신생아는 높은 포도당 요구량에 맞춰 신속히 포도당 생성을 시작할 수 있는 능력이 있다^{41, 42)}. 이것은 혈장 카테콜아민, 글루카곤, 코르티솔의 상승과 함께 혈장 인슐린의 감소를 통하여 일어나며, 이러한 호르몬들의 변화가 결합되어 글리코겐분해, 포도당신합성, 지방분해, 지방산 산화, 근육의 단백질 분해를 유발한다. 수유를 시작하기 전까지 신생

아의 유일한 포도당 공급원은 글리코겐분해와 포도당신합성을 통한 간의 포도당 생성으로 그 양은 약 4-6 mg/kg/min 정도이다. 만삭 신생아의 글리코겐 비축량은 생후 12시간이면 고갈된다. 포도당신합성에 의한 포도당 생성은 생후 약 2시간 후부터 시작하여 생후 12시간에 최고에 도달한다. 지방분해는 유리 지방산을 만들고, 이 유리 지방산은 산화 대사와 케톤 생성에 이용된다. 유리 지방산과 케톤은 여러 조직에서 에너지원으로 쓰이기 때문에 이들 조직의 포도당 요구량을 줄인다.

조산아와 자궁내 성장지연(intrauterine growth retardation, IUGR)이 있는 신생아는 일과성 저혈당증의 발생 위험이 높다⁴¹⁻⁴³. 조산아에서 저혈당의 위험이 증가하는 요인은 다음과 같다. 1) 글리코겐 비축은 주로 임신 3기에 일어나므로 조산아는 글리코겐 비축이 적을 수밖에 없다. 2) 조산아와 IUGR 신생아는 체내 단백질과 지방이 적기 때문에 공복이 길어질 때 글리코겐분해와 포도당신합성에 의한 포도당 생성을 지속할 수 있는 능력이 부족하다. 3) 조산아는 글리코겐분해와 포도당신합성에 핵심 효소인 glucose-6-phosphatase 활성도가 낮다. 4) 조산아는 지방 조직 내 지방 축적이 없기 때문에 지방분해와 케톤생성이 제한적으로 일어나고, 그 결과 유리 지방산과 케톤체 농도가 낮다.

에너지 소모가 증가한 신생아에서도 저혈당의 위험이 증가할 수 있는데, 주산기 가사, 패혈증, 저산소증, 저체온증이 이런 경우에 속한다. 출산 시 가사나 스트레스가 있었던 신생아, IUGR을 보이는 신생아, 당뇨병 산모로부터 출생한 신생아 등에서 고인슐린혈증에 의한 저혈당증이 발생할 수 있다^{44, 45}. 이 유형의 저혈당증은 보통 일과성으로, 생후 수일에서 주주 사이에 소실된다. 그러나 이들에서 포도당 요구량은 상당히 높아져, 혈액 포도당 농도를 유지하기 위하여 20 mg/kg/min 또는 그 이상의 포도당 주입 속도가 필요한 경우가 흔히 있다. 일부 영아들은 저혈당증이 수개월까지 지속되기도 하는데, 이 경우 diazoxide 치료가 필요하다.

다음과 같은 경우에는 지속적인 저혈당증의 원인에 대한 검사를 시행하여 적절한 치료 방법을 찾아야 한다: 1) 일과성 저혈당증의 명백한 위험 요인이 없는 경우, 2) 정상 혈당을 유지하기 위해 매우 높은 포도당 주입 속도가 필요한 경우, 3) 지속적 또는 재발성 저혈당이 있는 경우. 지속적인 저혈당증을 일으키는 중요 질환으로는 선천성 고인슐린혈증, (코르티솔, 성장호르몬 등) 호르몬 결핍증, 선천성 대사질환 등이 있다.

고혈당

고혈당은 VLBW 영아에서 흔히 발생하고, 특히 생후 첫 주에 잘 발생한다. 1,500 g 미만 영아의 80% 이상에서 고혈당이 발생하는 것으로 알려졌다⁴⁶. 조산아의 고혈당 기준에 대해서는 아직 의견일치가 없지만, 최근 한 연구는 혈장 포도당 농도 150-180 mg/dL에서 조산아들의 당뇨가 시작되는 것을 관찰하고 이를 기준으로 제시하였다⁴⁷. 고혈당은 임신나이, 출생체중, 질병과 스트레스, 신생아기 코르티코스테로이드 치료, 정맥내 포도당 주입과 관련성을 보인다⁴⁸.

고혈당의 합병증으로 고삼투질농도, 삼투성 이뇨, 탈수, 두개내 출혈, 허혈성 뇌손상 등이 발생할 수 있다. 또한 고혈당은 미숙아 망막병의 위험인자로 알려져 있다⁴⁹.

정상적인 포도당 회전율 6 mg/kg/min 이상으로 정맥내 포도당을 주입 받은 대부분의 조산아에서 고혈당이 발생한다. 그 원인으로는 다음과 같은 인자들이 작용하는 것으로 생각된다: 1) 포도당신합성을 억제하는 능력의 결핍, 2) (성장호르몬, 코르티솔, 카테콜아민 농도 상승에 따른) 상대적인 인슐린 저항성, 3) proinsulin 처리 장애와 분비 지연⁴⁸. 조기에 정맥내 지방을 투여한 경우 이것이 산화 작용의 기질로 쓰이고, 한편 간에 대한 인슐린의 작용을 방해하여 포도당을 증가시킬 수 있다⁵⁰. 한편 입이나 위를 통한 수유가 늦어져 enteroinsular hormone (위장관 펩티드, 췌장 폴리펩티드) 분비가 일어나지 않는 것도 한 요인이 될 수 있다⁵¹.

고혈당의 치료 방법은 포도당 투여를 줄이거나 인슐린을 투여하는 것이다. 인슐린 사용에 대해서는 저혈당과 저칼륨혈증의 위험 때문에 논란이 계속되어 왔다. 하지만 인슐린 투여는 저혈당을 치료할 뿐만 아니라 적절한 칼로리 공급을 도와주는 효과도 있기 때문에 NICU에 따라서는 일상적으로 사용하기도 한다. 적절한 정맥내 인슐린 주입 용량은 0.01-0.1 U/kg/h 범위 내에서 가능한 최소 속도가 추천된다¹. 인슐린이 정맥내 도관에 흡수되는 것을 방지하기 위해서는 인슐린 용액(5 U/mL)을 미리 도관 내에 넣고 20분간 방치한 후 실제로 주입할 인슐린 용액을 넣는 것이 좋다⁵².

조산과 관련된 고혈당은 흔히 발생하는 것에 비해 일과성 또는 영구적 신생아 당뇨병(출생 후 첫 3개월 내)은 극히 드물게 발생한다. 한 보고에 따르면 신생아 당뇨병의 발생 빈도는 400,000-500,000명 출생당 1명 수준이다⁵³. 신생아 당뇨병은 단독으로 발생할 수도 있고, 여러 계통을 침범하는 중후군의 한 부분으로 발생할 수도 있다. 대부분의 경우 신생아 당뇨병은 자가면역 기전과 관련이 없다. 일과성 신생아 당뇨병이 있으면 나중에 2형 당뇨병의 위험이 증가하는 것으로

알려져 있다⁵⁴⁾. 일과성 및 영구적 신생아 당뇨병은 자궁내 성장 억제와 관련이 있다⁵⁵⁾.

결 론

신생아기에는 매우 다양한 내분비, 대사 변화가 일어나고 이 시기의 적응과 부적응은 중대한 결과를 가져온다. 특히 미숙아 또는 LBW, VLBW 신생아의 내분비 기능의 성숙과 적응에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않은 영역이 많다. 미숙아로 출생한 영아와 신생아기 심한 질병 상태에서부터 회복되는 영아들의 수가 증가하면서 이들에게 발생하는 내분비 문제들의 중요성도 더욱 증가하고 있다. 향후 일과성 미숙아 저티록신혈증, TSH 상승이 지연된 신생아의 원발성 갑상샘 저하증, 조기 저칼슘혈증, 상대적 부신 부전, 신생아의 일과성 저혈당증과 같은 중요한 내분비 질환에 대한 국내 역학, 통일된 진단 기준, 결과에 영향을 줄 수 있는 개선된 치료 전략 등에 대한 소아내분비학적 연구가 더 활발하게 진행되어야 할 것으로 생각한다.

References

- Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: Common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Endocr Metab Clin N Am* 2009;38:509-24.
- van Iijn DA, de Vijlder JJM, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3350-9.
- Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F165-71.
- Kratzsch J. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2008;22:57-75.
- Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infants: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001;139:182-8.
- Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. *J Pediatr* 1978;92:963-7.
- van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol* 2004;9:3-11.
- Mercado M, Yu VYH, Francis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev* 1988;16:131-41.
- Williams FLR, Vissers TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev* 2006;82:797-802.
- Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. Potential pitfall for neonatal screening programmes. *Arch Dis Child* 1981;56:214-7.
- Osborn DA. Thyroid hormone for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001070.
- Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, Casneuf A, Devlieger H, Van den Berghe G, et al. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997;42:87-92.
- Smerdely P, Boyages SC, Wu D, Waite K, Wu D, Roberts V, et al. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very low birth weight infants. *Lancet* 1989;2:661-4.
- Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:501-10.
- Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143:587-91.
- Hsu SC, Levin MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004;9:23-36.
- Tsang RC, Oh W. Neonatal hypocalcemia in low birth weight infants. *Pediatrics* 1970;45:773-81.
- Robertson NR, Smith MA. Early neonatal hypocalcemia. *Arch Dis Child* 1975;50:604-9.
- Root AW, Diamond FB JR. Disorders of mineral homeostasis in the neonate and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 3rd edition. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008:691-706.
- Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletion and microdeletion of 22q11. *Am J Hum Genet* 1992;50:924-33.
- Greig F, Paul E, Dimartino-Nardi J, Saenger P. Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11 deletion. *J Pediatr* 1996;128:563-7.
- Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol* 2004;9:13-21.
- Pepe GJ, Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1995;16:608-48.
- Mediano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997;18:378-403.
- Parker CR Jr, Faye-Peterson O, Stankovic AK, Mason JJ, Grizzle WE. Immunohistochemical evaluation of the cellular localization and ontogeny of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-delta 5-4 isomerase in the human fetal adrenal gland. *Endocr Res* 1995;21:69-80.
- Ng PC, Lam WK, Lee CH, Ma KC, Fok TF, Chan IH, et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4621-8.
- Al Saedi S, Dean H, Dent W, Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-OH-progesterone levels in preterm infants. *J Pediatr* 1995;126:985-7.
- Heckann M, Wudy SA, Haack D, Pohlandt F. Reference

- range for serum cortisol in well preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;71:F171-4.
- 29) Ng PC. Is there a normal range of serum cortisol concentration for preterm infants? *Pediatrics* 2008;122:873-5.
 - 30) Arnold J, Leslie G, Bowen J, Watters S, Kreutzmann D, Silink M. Longitudinal study of plasma cortisol and 17-hydroxyprogesterone in very low birth weight infants during the first 16 weeks of life. *Biol Neonate* 1997;72:148-55.
 - 31) Ng PC, Lee HC, Lam CWK, 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:F119-26.
 - 32) Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Kero P. Timing of peak serum cortisol values in preterm infants in low-dose and the standard ACTH tests. *Pediatr Res* 1999;45:367-9.
 - 33) Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Popp-Snijders, Sweep CG, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1194-9.
 - 34) Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a stress dose hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in infants. *Pediatrics* 2006;117:367-75.
 - 35) Aucott SW, Watterberg KL, Shaffer ML, Donohue PK; PROPHET Study Group. Do cortisol concentrations predict short-term outcomes in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2008;122:775-81.
 - 36) Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995;85:120-5.
 - 37) Watterberg KL, Demmers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
 - 38) Watterberg KL, Verdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
 - 39) Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
 - 40) Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the infant and child. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:422-3.
 - 41) Sunehag AL, Haymond MW. Glucose extremes in newborn infants. *Clin Perinataol* 2002;29:245-60.
 - 42) Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007;68:265-71.
 - 43) Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DK. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev* 2005;81:95-101.
 - 44) Hawdon JM. Hypoglycemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl 1):S9-12.
 - 45) Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:363-74.
 - 46) Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:1811-8.
 - 47) Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia JS, Vanhole C, Palmer C, et al. A randomized controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, "NIRTURE" (neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatr* 2007;7:29-39.
 - 48) Kairamkonda VR, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr* 2008;45:29-38.
 - 49) Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003;23:186-94.
 - 50) van Kempen AAMW, van der Crabben SN, Ackermans MT, Enderit E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:e723-30.
 - 51) Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr* 1992;120:947-53.
 - 52) Mena P, Llanos A, Uauy R. Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Semin Perinatol* 2001;25:436-46.
 - 53) Shield JP, Gardner RJ, Wadsworth EJ, Whiteford ML, James RS, Robinson DO, et al. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F39-42.
 - 54) Shield JP, Baum JD. Is transient neonatal diabetes a risk factor for diabetes later in life? *Lancet* 1993;341:693.
 - 55) Shield JP. Neonatal diabetes: new insight into etiology and implications. *Horm Res* 2000;53(Suppl 1):7-11.