

신생아 백질연화증 환아 말초혈의 중성구 변화

경북대학교 의과대학 소아과학교실

이환석 · 박경필 · 김행미

Changes of Neutrophil Count in Peripheral Blood of the Neonate with Periventricular Leukomalacia

Hwan Seok Lee, M.D., Kyung Pil Park, M.D. and Heng Mi Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyungpook University, Taegu, Korea

Purpose : It is now well established that infection and inflammation play an important role in the pathogenesis of ischemic brain damage. The loss of neutrophils from systemic circulation is an associated finding in injury mediated by granulocyte. Periventricular leukomalacia(PVL) caused by ischemia is the principal form of brain injury in premature infants. This study was conducted to evaluate whether the low neutrophil count is associated with periventricular leukomalacia(PVL) in premature infants.

Methods : Retrospective review of medical records was undertaken. Subjects were premature infants with a birth weight of less than 1,500 gm, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Kyungpook University Hospital. A complete blood count of peripheral blood was done within the 1st hour of life. Neutropenia was defined as absolute neutrophil count $<1,500/\text{mm}^3$, PVL as increased periventricular echodensities followed by cyst formation on ultrasonography or corresponding signs on brain MRI.

Results : Thirteen infants out of a total population of 37 revealed neutropenia. Respiratory distress syndrome and requirement for respiratory support were not different between infants with neutropenia(neutropenia group) and infants without neutropenia(control group). Intraventricular hemorrhage (IVH) and grade 3 and 4 IVH were more frequent in neutropenia group($P<0.05$). There was no statistically significant increase of PVL in neutropenia group. The neutrophil count was $18,760.0 \pm 10,266.1/\text{mm}^3$, $7,272.0 \pm 7,435.0/\text{mm}^3$ infants with PVL and $11,131.7 \pm 3,386.5/\text{mm}^3$, $2,407.5 \pm 1,933.1/\text{mm}^3$ in infants without PVL, respectively. The frequency of mechanical ventilation and artificial surfactant therapy was higher in infants with PVL compared with infants without PVL, but statistical analysis was not performed due to small number of subjects.

Conclusion : A low number of neutrophils in the systemic circulation was not associated with an increased risk of PVL in premature infants. (**J Korean Pediatr Soc 2003;46:966-971**)

Key Words : Neutrophil count, Periventricular leukomalacia, Premature infants

komalacia, PVL)이라고도 한다.

서 론

백질연화증은 미숙아의 중추 신경계 병변 중 빈번히 일어나는 동시에 장기적으로 심각한 손상을 일으키는 병변으로¹⁾ 허혈성 손상에 의하며 미숙아뇌 중 특히 혈관 발달이 미숙한 측뇌실 주위 백질에 호발하므로 뇌실주위 백질연화증(periventricular leu-

komalacia, PVL)이라고도 한다. 허혈성 손상 기전에 조직 염증성 반응이 관여한다는 것은 최근 연구들에 의해 밝혀진 바이므로 백질연화증 또한 염증반응에 의해 손상이 초래되거나 더 조장된다는 견해가 있으며¹⁻⁴⁾ 그 기전을 차단하여 치료 효과를 얻으려는 시도가 시행되고 있다⁵⁾.

허혈 이외에 조직 손상 기전에 중성구가 관여하는 것으로 알려진 병변은 성인의 급성 호흡 곤란증과 미숙아에 일어나는 호흡 곤란 증후군으로, 여러 연구에 의해 자세한 작용 기전이 밝혀진 결과^{6, 7)} 폐 손상 과정에 중성구의 조직내 집적이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 이들 질환에서 혈액내 중성구의 일시적 감소가 일어난다는 주장이 있으며^{9, 10)} 중성구

수가 낮은 미숙아는 호흡곤란의 정도가 더 심하고 종종 합병증의 빈도가 증가한다고 한다¹⁰⁾.

상기소견들은 호흡 곤란 증후군과 유사한 손상 기전을 가질 것으로 추정되는 미숙아 PVL에 있어서 생후 조기에 일시적 중성구 감소증이 나타날 가능성을 제시하고 있다. 또한 중성구 감소증이 관찰되는 경우 이는 PVL의 허혈성 손상 기전에 중성구가 관여함을 추정하게 하는 중요한 소견이 될 것이다. 이에 저자들은 미숙아의 조기 말초혈 검사상의 중성구 감소증과 PVL 및 호흡 곤란 증후군의 관계를 규명하고 이미 제시된 일시적 중성구 감소증의 원인들과의 관련성을 조사하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

저자들은 백질연화증 발생에 중성구가 관여하며 이로 인해 생후 조기 중성구 감소증이 발생한다는 가설을 세우고 이를 증명하기 위해 다음과 같은 방법으로 연구를 시행하였다.

대상은 1999년 2월부터 2002년 1월까지 3년간 경북대학교병원에서 출생 후 신생아 집중치료실에 입원한 환아 중 체중 1,500 gm 미만, 출생 1시간 이내에 말초혈 온혈구계산(complete blood count, CBC)을 시행한 신생아로 하였다.

말초혈 중성구수는 자동혈구계산기(ADVIA™ 120, Bayer사, 미국)를 사용하여 측정하였고, 호흡 곤란 증후군은 호흡곤란을 시사하는 임상소견, stable microbubble rating(SMR)검사, 흉부 방사선 및 동맥혈 가스 분석 검사로 진단하였다. 심질환이 의심되는 소견이 있거나 호흡 곤란 증후군의 치료를 2-3일에 시행하여도 증상 호전이 없는 경우 심초음파 검사로서 심질환 유무를 확인하였고 심질환이 있는 환아는 제외하였다. 백질연화증은 두부 초음파 검사를 생후 3-7일에 시행하고 그 소견에 따라 1-2주 간격으로 반복 관찰하여 백질 에코(echo)의 증가 후 낭포를 형성하거나, 뇌전산화 단층촬영술(computed tomography, CT) 혹은 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 방사선과 전문의가 백질연화증으로 확진한 경우로, 반복 뇌초음파 검사상 에코 증가 소견이 한번도 관찰되지 않고 출혈이나 뇌실 확장 등 다른 이상 소견이 전혀 없었던 12명을 백질연화증의 비교 대상군으로 하였다.

조사 결과의 통계적 검정은 Student's t-test, Pearson chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하여 시행하여 $P < 0.05$ 인 경우를 유의 수준으로 하였다.

결과

출생 직후 측정한 CBC상 절대 중성구수가 1,500/mm³ 미만으로 감소한 신생아(이하 중성구 감소군)는 37명 중 13명으로 이들의 총 백혈구수는 11,452±7,343/mm³, 절대 중성구수(이하 중성구)는 988±512/mm³이었으며, 중성구 감소를 보이지 않았

던 24명의 대조군에서 총 백혈구수는 17,187±12,300/mm³, 중성구수는 7,450±7,412/mm³이었다.

중성구 감소군 13명의 재태주령은 30.8±2.2주, 출생시 체중은 1,262±196 gm으로 대조군과 차이를 보이지 않았다. 중성구수에 영향을 미치는 신생아 가사를 반영하는 1분 및 5분 Apgar 점수 역시 두 군 사이에 차이를 보이지 않았으며 산모의 임신유발고 혈압 및 감염 빈도는 중성구 감소군에서 각각 41.7%, 50.0%로 대조군의 29.2%, 33.3%와 유의한 차이가 없었다(Table 1).

중성구 감소군의 인공환기 및 산소 등의 호흡 보조 처치의 필요성은 인공 환기 치료를 필요로 하는 경우 및 인공표면 활성제를 기관내 투여한 경우는 각각 9명(69.2%)으로 대조군과 차이를 보이지 않았고 인공환기를 시행한 기간과 산소 투여 기간 역시 두 군 사이에 차이가 없었다(Table 2).

뇌실내 출혈, 만성폐질환, 미숙아 망막증 및 백질연화증 등 미숙아에 동반되는 질병의 빈도는 뇌실내 출혈 및 grade 3 이상의 중증 뇌실내 출혈이 중성구 감소군에서 각각 10명(76.9%) 및 4명(30.8%)으로 대조군의 10명(41.7%) 및 1명(4.2%)에 비해 유의하게 많았다($P < 0.05$, 0.042). 그러나 만성폐질환, 미숙아 망막증 및 백질연화증의 발생 빈도는 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Infants with and without Neutropenia

	Neutropenia* group (n=13)	Control group (n=24)
Gestational age(wk)	30.8±2.2	29.7±3.1
Birth weight(gm)	1,262±196	1,200±207
Apgar score at 1 min	5.5±2.0	4.3±1.8
at 5 min	7.4±2.1	7.0±1.8
Maternal PIH(%)	5(41.7)	7(29.2)
Maternal infection(%) [†]	6(50.0)	8(33.3)

Abbreviation : PIH, pregnancy induced hypertension

*Neutropenia : absolute neutrophil count(ANC) <1,500/mm³

[†]Clinical amnionitis, leukocyte in neonatal gastric aspirate

Table 2. Requirements of Respiratory Support in Infants with and without Neutropenia*

	Neutropenia* group (n=13)	Control group (n=24)
Ventilator therapy(%)	9(69.2)	17(70.8)
Surfactant therapy(%)	9(69.2)	14(58.3)
Days on ventilator		
Total(day)	17.8±20.8	14.7±15.4
<3 days(%)	0(0.0)	3(17.6)
<7 days(%)	4(44.4)	8(47.1)
Days on O ₂		
Total(day)	22.2±25.2	30.3±33.4
<3 days(%)	2(15.4)	7(29.2)
<7 days(%)	5(38.5)	9(37.5)

*Neutropenia : ANC <1,500/mm³

Table 3. Associated Adverse Outcomes in Infants with and without Neutropenia^{*}

	Neutropenia [*] group (n=13)	Control group (n=24)	P-value
IVH(%)	10(76.9)	10(41.7)	0.040
Gr 3,4 IVH(%)	4(30.8)	1(4.2)	0.042
CLD(%)	3(23.1)	5(20.8)	1.000
ROP(%)	4(30.8)	10(41.7)	0.724
PVL(%)	1(7.7)	4(16.7)	0.387

Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage; CLD, chronic lung disease; ROP, retinopathy of prematurity; PVL, periventricular leukomalacia

*Neutropenia : ANC <1,500/mm³

Table 4. Demographic and Clinical Characteristics of Infants with and without Periventricular Leukomalacia(PVL)

	PVL group (n=5)	Control group (n=12)
Gestational age(wk)	28.63±2.88	32.27±2.44
Birth weight(gm)	1,068±184	1,305±178
Apgar score at 1 min	3.4±1.5	5.5±1.5
at 5 min	6.0±2.9	8.1±0.7
Hospital days(days)	69.0±18.2	46.2±20.4
Maternal infection(%) [*]	1(20.0)	3(27.3)
Initial total WBC count (/µL)	18,760.0±10,266.1 (9,400–34,200)	11,131.7±3,386.5 (6,600–16,600)
Initial neutrophil count (/µL)	7,272.0±7,435.0 (0–17,784)	2,407.5±1,933.1 (0–7,076)

^{*}Clinical amnionitis, leukocyte in neonatal gastric aspirate

Table 5. Requirements of Respiratory Support Associated with the Presence or Absence of PVL

	PVL group (n=5)	Control group (n=12)
Ventilator therapy(%)	4(80.0)	5(41.7)
Surfactant therapy(%)	3(60.0)	5(41.7)
Days on ventilator(days)	16.0±27.6(0–65)	2.8±3.9(0–11)
Days on O ₂ (days)	38.0±36.2(0–81)	7.4±9.0(0–26)

뇌초음파 검사 혹은 뇌자기공명영상에 의해 백질연화증으로 확진된 환아 5명과 반복 시행한 뇌초음파 검사상 한 번도 애코증가, 뇌실내 출혈, 낭포, 뇌실 확장 등 이상소견을 보이지 않은 12명의 대조군을 비교하였으나 각 군의 수가 적어 통계적 유의성은 검정하지 못하였다(Table 4). 이들 비교에서 백혈구 및 중성구수는 각각 18,760.0±10,266.1/mm³, 7,272.0±7,435.0/mm³로 백질연화증군에서 더 높았고, 백질연화증 군의 인공환기 빈도는 80.0%, 인공폐표면 활성제 투여 빈도는 60.0%로 대조군의 41.7% 및 41.7%에 비해 백질연화증 군에서 더 높았으며, 인공환기 기간 및 산소흡인 기간 역시 백질연화증 군에서 더 길었다(Table 5). 백질연화증군과 대조군에서의 동반 질병을 비교한 결과 뇌실내 출혈 및 중증 뇌실내 출혈, 만성폐질환, 미숙아 망막증

Table 6. Associated Adverse Outcomes in Infants with and without Periventricular Leukomalacia(PVL)

	PVL group(n=5)	Control group(n=12)
IVH(%)	5(100.0)	5(41.7)
Gr 3, 4 IVH(%)	2(40.0)	2(16.7)
CLD(%)	2(40.0)	0(0.0)
ROP(%)	3(60.0)	1(8.3)

Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage; CLD, chronic lung disease; ROP, retinopathy of prematurity

모두 백질연화증군에서의 발생 빈도가 높았다(Table 6).

고 칠

백질연화증은 뇌의 저산소성 혀혈성 손상에 의해 일어나는 백질의 괴사(뇌경색증)이며 미숙아의 경우 뇌반구의 측뇌실 주변부에 양측성으로 생기므로 뇌실주변 백질연화증(periventricular leukomalacia)이라고도 한다¹⁾.

뇌실 주변 백질은 맥락막총(choroidal plexus)에서의 뇌실원심 동맥(ventriculofugal artery)과 long parenchymal(ventriculopetal) artery의 관통가지(penetrating branch)가 만나는 위치이나 재태연령이 어릴수록 발달이 미숙한 뇌실원심 혈관으로 인해 미숙아의 경우 이 부위가 혀혈 손상에 취약하다¹⁾. 백질연화증은 뇌실내 출혈과 함께 미숙아의 예후를 결정하는 장기적 중추신경계 후유증의 원인이다.

감염과 염증 반응이 신생아 뇌손상 발생에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려진 사실이다¹¹⁾. 뇌세포는 사이토카인(cytokine)과 chemokines의 생성, 부착분자(adhesion molecules) 표현을 통해 제자리(*in situ*) 염증 반응을 일으킬 수 있으며 뇌손상 후 조기에 일어나는 중성구의 집적(accumulation) 역시 조직 손상 정도에 기여하는 것으로 알려지고 있다¹²⁾. 그 1례로 자궁내 감염이 태아의 염증반응을 야기하고 이로 인해 발달 중인 백질에 손상을 일으키는 과정은 여러 역학 조사 및 동물 실험을 통해 증명되고 있다^{5, 13, 14)}. 윤 등^{15, 16)}은 양수 및 제대의 사이토카인 상승이 백질 손상과 관련이 있으며 백질 손상으로 사망한 환아의 뇌에 다량의 TNF- α 와 IL-6가 존재함을 보고하였다¹⁷⁾. 혈청 IL-6 수치가 상승한 환아는 뇌실내 출혈과 뇌실주위 백질연화증의 빈도가 증가하고¹⁸⁾, 뇌초음파상 무반향(echolucency)이 발생한 환아는 양수 배양 양성을 높다¹⁹⁾. 나아가 동물 실험에서 뇌중풍(stroke) 및 뇌외상에 있어서 항염증 사이토카인 IL-10의 투여가 뇌손상의 예방 효과를 가진다고 보고되어 있다^{5, 20, 21)}.

주산기 저산소 혀혈성 뇌손상 역시 자궁내 감염과의 관련성에 관해 많은 연구가 시행되어 왔다²²⁾. 이들 보고에 의하면 미숙아의 뇌실주위 백질연화증과 모체의 양막염 간에 밀접한 상관관계가 있으며 이는 모체가 생성한 사이토카인이 태반을 통해 태아의 뇌백질에 염증 반응을 야기하여 뇌손상을 초래하는 것으로

추정되고 있다²²⁾.

조직의 허혈 및 재관류에 의한 손상에 있어서 중성구의 역할은 Ishii 등²³⁾의 보고에 나타난다. 이 보고에서 위장관 및 간에 허혈 및 재관류를 유도 후 허혈이 없었던 폐의 투과 지표 및 기관지 폐포 세척액 내의 중성구수가 증가하였고 재관류 24시간 후에는 혈청 및 기관지 폐포 세척액의 사이토카인 유발 중성구화학유인물질(cytokine induced neutrophil chemoattractant-1, CINC-1)이 현저하게 증가하였다. 세척액의 중성구 수와 CINC-1 농도는 밀접한 상관관계를 보였는데 보고자는 이를 장의 재관류가 중성구를 활성화시켜 폐에 중성구 집적을 일으키고 그 결과 미세혈관 투과성이 증가하는 원격 폐 손상이 초래되며 CINC-1은 혈관에서 사이질(interstitium) 및 폐포로의 중성구 이동을 유도할 것이라 하였다.

소생술이나 심한 두부 외상 후 생존자에서 심한 신경학적 결합 기전을 조사하기 위해 Mussack 등²⁴⁾은 뇌세포손상 지표로 S-100B를, 전신 염증 표지로서 interleukin-8, soluble E-elastin 및 polymorphonuclear elastase를 측정하였다. 그 결과 S-100B, interleukin-8, soluble E-elastin 및 PMN elastase 모두 증가한 것이 관찰되어 허혈과 재관류로 인해 내피세포와 중성구의 전신적 염증 소견이 일어난 것을 확인하였다.

미숙아에 있어서 뇌 손상 외에 최근 염증 반응이 관여하는 것으로 알려진 조직 손상은 폐 손상이다. 성인의 급성 호흡 곤란증(acute respiratory distress syndrome, ARDS)의 발병에 중성구가 관여한다는 사실이 밝혀지고 이어 여러 연구에 의해 확인되어 왔다^{6, 9)}. ARDS에서 순환내 중성구나 단핵구의 감소는 호흡 기능의 악화를 예고한다⁹⁾. 항염증 매개체인 Clara cell protein(CC16)과 angiogenin의 상승이 없거나 충분하지 않으며 CC16은 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 와 밀접한 상관관계가 있다. 이러한 소견들은 ARDS 발병기전으로 중성구의 중요성과 질병 정도에 항감염 매개체의 중요성을 시사한다.

최근 신생아 호흡 곤란증 역시 염증이 중요한 발병 기전으로 관여한다는 증거들이 제시되고 있다. 미숙 원숭이 동물실험 결과 생후 첫날 면쪽 공기공간(air space)에의 중성구 출현이 호흡곤란과 관련이 있으며 이러한 소견은 미숙 양에서도 관찰되었다^{25, 26)}. 또한 유리질막증으로 사망한 환아의 공기공간의 중성구는 폐순환내의 중성구 보다 현저하게 많았다. 이들 소견에 의하면 화학솔림 매개체(chemotactic mediator)에 의한 중성구의 폐조직내 집적은 중성구의 표면처럼 폐혈관 내피세포 표면의 부착인자의 상향조절(upregulation)을 통해 가능한 것으로 추정된다^{27, 28)}.

중성구 관련 조직 손상이 일어나면 말초혈에서 중성구 감소가 일어난다. Carlton 등²⁶⁾은 호흡 곤란 증후군 미숙아에서 출생 후 말초혈 중성구와 단핵구의 감소가 일어났으나 면쪽 공기공간에는 중성구만이 나타났고 중성구의 감소만이 폐손상 및 호흡곤란과 관련이 있었다고 하였다. Sarafidis 등⁷⁾은 심한 호흡 곤란 증후군에서 생후 24시간 이내 채혈한 혈액내 중성구 및 G-CSF,

IL-6, sL-selectin level을 측정한 결과, 호흡 곤란 증후군 환아에서 대조군에 비해 중성구의 절대수는 감소되었고 활성제인 IL-6, G-CSF, 부착분자의 중성구 발현인 CD11b는 유의하게 증가된 양상을 보여 호흡 곤란 증후군 환아의 폐에 조기 염증 반응이 일어남을 시사한다고 하였다. Ferreira 등¹⁰⁾에 의하면 500-1,250 gm의 미숙아에서 생후 2시간 이내 말초혈의 중성구가 하 1/4에 속하는 경우($<0.90 \times 10^9/\text{L}$) 대조군에 비해 12시간에 앙암과 고농도 산소 등 호흡보조가 더 필요하였고 1주에는 기계 환기 의존 및 산소 흡인의 빈도가 높았다. 또한 폐사이질 공기증(interstitial emphysema), 중증 뇌실내 출혈(grade 3 and 4), 만성 폐질환의 빈도 역시 높아 중성구의 감소가 중증 호흡곤란과 미숙아의 중증 합병증의 위험을 증가시키는 것으로 추정하였다. 반면 기흉, 미숙아 망막증, 동맥관 개존증, 괴사성 장염 등의 동반질환, 기도관 발관시점, 입원기간 및 사망률에는 차이가 없었다. 여기에서 관찰된 중성구의 감소는 일시적 소견으로 6시간내 모두 정상치로 증가하였다.

폐사이질 공기증, 중증 뇌실내 출혈, 만성 폐질환과 중성구 감소의 동반 기전은 알려져 있지 않으나 중성구 활성화, 단백질 분해효소의 방출, 세포외간질단백의 괴사가 중요한 발병기전일 것이라는 의견이 있으며¹⁰⁾ 이는 미숙아에서 상기도의 elastase와 폐사이질 공기증 증가와의 상관성, 어린 개에서 관찰된 세포외간질단백과 뇌실내 출혈의 상관성과 부합한다³⁰⁾. 호흡 곤란 증후군에서 중성구 매개 손상으로 폐부종이 발생하고 보조 인공환기의 요구도가 증가하면 만성 폐질환으로 이어질 수 있다²⁶⁾.

신생아기는 다른 연령군에 비해 백혈구수의 변동이 큰 시기이며 감염, 어머니의 고혈압 등 여러 가지 원인에 의해 중성구 감소가 초래된다. 외적 요인으로서 일시적 감소를 일으키는 원인으로 산모의 고혈압, 뇌실내 출혈, 가사, 용혈성 질환, 약제 등이 있다⁸⁾. 본 조사에서는 중성구 감소군과 대조군에서 임신유발고혈압, 산모의 임상적 양막염, 신생아 위액의 백혈구 양성률에는 차이를 보이지 않아 이들의 영향을 배제할 수 있었다. 본 조사에서는 중성구의 감소와 호흡 곤란 증후군 및 보조 호흡관리 상태 사이에는 관련성이 보이지 않아 Ferreira 등¹⁰⁾의 보고와 달랐다.

백질연화증 환아의 중성구수의 변화 조사에서 뇌초음파 검사상 뇌실내 출혈을 포함한 두개내 출혈, 원인을 알 수 없는 경련 등이 있는 모든 경우를 제외한 에코 증가 후 낭포를 형성한 경우만을 백질연화증으로 하였고 반복 뇌초음파 검사상 에코의 증가가 한번도 관찰되지 않고 이상 소견이 전혀 없었던 환아를 대조군으로 하여 그 대상 환아수가 많지 않았다. 통계적 검정을 하지는 못하였으나 본 조사에서의 중성구수는 백질연화증 군에서 더 높았다. 또한 인공 환기의 필요 빈도 및 인공환기 기간도 더 길어 다른 질병이 동반된 더 중한 미숙아에서의 백질연화증 호발 경향을 시사하는 것으로 사료되었다. 중성구 감소가 관찰되지 않은 것은 다음 두 가지 경우로 생각할 수 있을 것이다. 즉 백질연화증 발생에 중성구의 집적이 주된 기전이 아닐 가능성과 앞서 조사한 호흡 곤란 증후군 환아에서 중성구 감소가 없고 중

성구의 감소와 호흡 보조상태와의 관련성도 없었던 소견으로 미루어 중성구의 짐적이 백질연화증 발생에 관여하기는 하나 말초혈 중성구의 수에 영향을 미치지 않았을 가능성이다. 따라서 앞으로 이들 환아들을 추적 관찰함과 동시에 더 많은 미숙아를 조사하여야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 조직 손상에 중성구가 관련하는 병변에서 말초혈 중성구 감소가 관찰되고 있다. 이에 저자는 백질연화증 환아의 출생 직후 채혈한 말초혈에서 중성구의 변화를 조사하여 백질연화증 발생에 있어서의 중성구 감소의 유무 및 나아가 백질연화증 발병 기전을 조사하고자 하였다.

방 법 : 1999년 2월부터 3년 동안 체중 1,500 gm 미만인 신생아로 출생 1시간 이내에 말초혈 온혈구계산(complete blood count)을 시행한 환아를 대상으로 하였다. 중성구는 말초혈에서 $1,500/\text{mm}^3$ 미만인 경우 중성구 감소로 판독하였다. 백질연화증은 두부 초음파 검사를 생후 3~7일에 시행하고 그 소견에 따라 1~2주 간격으로 반복 관찰하여 백질 에코의 증가 후 낭포를 형성하거나, 뇌 CT 혹은 MRI 검사에서 방사선과 전문의가 백질연화증으로 확진한 경우로 하였다.

결 과 : 중성구 감소 신생아는 대상 신생아 37명 중 13명으로 중성구 감소군 신생아의 중성구수는 $988 \pm 512/\text{mm}^3$, 중성구 감소를 보이지 않았던 24명의 대조군의 중성구수는 $7,450 \pm 7,412/\text{mm}^3$ 이었다. 중성구 감소군과 대조군의 재태주령, 체중, Apgar 점수, 산모의 임신유발고혈압 및 감염 빈도는 유의한 차이가 없었다. 중성구 감소군의 호흡 곤란 증후군의 빈도 인공환기 및 산소 등의 호흡 보조 처치의 필요성은 대조군과 차이를 보이지 않았다. 동반 질환 중 뇌실내 출혈 및 grade 3 이상의 중증 뇌실내 출혈이 중성구 감소군에서 각각 10명(76.9%) 및 4명(30.8%)으로 대조군의 10명(41.7%) 및 1명(4.2%)에 비해 유의하게 많았으나($P < 0.05$, 0.042) 만성폐질환, 미숙아 망막증 및 백질연화증의 발생 빈도는 차이를 보이지 않았다. 백질연화증으로 확진된 환아 5명과 12명의 대조군의 백혈구 및 중성구 수는 백질연화증군 각각 $18,760.0 \pm 10,266.1/\text{mm}^3$, $7,272.0 \pm 7,435.0/\text{mm}^3$, 대조군 각각 $11,131.7 \pm 3,386.5/\text{mm}^3$, $2,407.5 \pm 1,933.1/\text{mm}^3$ 로 백질연화증 군에서 더 높았고 백질연화증 군의 인공환기 빈도는 80.0%, 인공폐표면 활성제 투여 빈도는 60.0%로 대조군의 41.7% 및 41.7%에 비해 백질연화증 군에서 더 높았으며 인공환기 기간 및 산소흡인 기간 역시 백질연화증 군에서 더 길었으나 대상군의 수가 적어 통계적 검정은 하지 못하였다.

결 론 : 본 조사에서는 중성구의 감소와 호흡 곤란 증후군 및 보조 호흡관리 상태 사이에는 관련성이 보이지 않았다. 또한 중성구 감소 미숙아에서 백질연화증의 빈도가 증가하지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1995:291-9.
- 2) Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC. Cytokines, inflammation, and brain injury : role of tumor necrosis factor-alpha. Cerebrovasc brain metab Rev 1994;6:341-60.
- 3) Giulian D. Microglia, cytokines, and cytotoxins : modulators of cellular responses after injury to the central nervous system. J Immunol Immunopharmacol 1990;10:15-21.
- 4) Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. Adv Neurol 1996;71:281-97.
- 5) Hirose K, Okajima KJ, Taoka Y, Uchiba M, Tagami H, Nakano K, et al. Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. Ann Surg 2000;232:272-80.
- 6) Weiland JE, Davis WB, Holter JF, Mohammed JR, Dorinsky PM, Gadek JE. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance. Am Rev Respir Dis 1986;133:218-25.
- 7) Sarafidis K, Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, Taparkou A, Tsakalidis C, Tsandali C, et al. Evidence of early systemic activation and transendothelial migration of neutrophils in neonates with severe respiratory distress syndrome. Pediatr Pulmonol 2001;31:214-9.
- 8) Christensen RD. Expected hematologic values for term and preterm neonates. In : Christensen RD, editor. Hematologic problems of the neonate. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000:117-36.
- 9) Thommasen HV, Boyko WJ, Russell JA, Hogg JC. Transient leucopenia associated with adult respiratory distress syndrome. Lancet 1984;1:809-12.
- 10) Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. J Pediatr 2000;136:466-72.
- 11) Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease : Curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994;344:721-4.
- 12) Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. Biol Neonate 2001;79:180-6.
- 13) Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals : Implications for neonatal disease. Acta Paediatr 1996; 85:1-4.
- 14) Sarker AH, Watanabe S, Seki S, Akiyama T, Okada S. Oxygen radical-induced single-strand DNA breaks and repair of the damage in a cell free system. Mutat Res 1995; 337:85-95.
- 15) White BC, Wiegenstein JG, Winegar CD. Brain ischemic anoxia. Mechanism of injury. JAMA 1984;252:1586-90.
- 16) Ikeda T, Choi BH, Yee S, Murata Y, Quilligan EJ. Oxidative stress, brain white matter damage and intrauterine asphyxia in fetal lambs. Int J Dev Neurosci 1999;17:1-14.
- 17) Boveris A, Change B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. Biochem J 1973;134:707-16.
- 18) Kakimoto K, Minakami S. Effects of fatty acids on superoxide radical generation in leukocytes. Biochem Biophys Acta 1978;538:50-9.
- 19) Taylor DL, Edwards D, Mehmet H. Oxidative metabolism,

- apoptosis and perinatal brain injury. *Brain Pathol* 1999;9:93-117.
- 20) Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem* 1991;266:22028-34.
 - 21) Fridovich I. Superoxide anion radical superoxide dismutase and related matters. *J Biol Chem* 1997;272:18515-7.
 - 22) Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
 - 23) Ishii H, Ishibashi M, Takayama M, Nishida T, Yoshida M. The role of cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 in neutrophil-mediated remote lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in rats. *Respiratory Care* 2000;5:325-31.
 - 24) Mussack T, Biberthaler P, Gippner-Steppert C, Kanz KG, Wiedemann E, Mutschler W, et al. Early cellular brain damage and systemic inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation or isolated severe head trauma: a comparative pilot study on common pathomechanisms. *Resuscitation* 2001;49:193-9.
 - 25) Jackson JC, Chi EY, Wilson CB, Truog WE, Teh EC, Hodson WA. Sequence of inflammatory cell migration into lung during recovery from hyaline membrane disease in premature newborn monkeys. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:937-40.
 - 26) Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Davis PL, Long M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 1997; 83:1307-17.
 - 27) Albertine KH, Tosolia DL, Schuh RA, Peters SP, Gee MH. Physical and cytochemical properties of neutrophils activated in situ in the lung during ZAP infusion in sheep. *J Appl Physiol* 1993;74:1361-73.
 - 28) O'Flaherty JT, Kreutzer DL, Ward PA. Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. *J Immunol Meth* 1977;119:232-9.
 - 29) Speer CP, Ruess D, Harms K, Herting E, Gefeller O. Neutrophil elastase and acute pulmonary damage in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1993; 91:794-9.
 - 30) Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke* 1992;23:1132-7.