

## 극소저출생체중아의 뇌실주위백질연화증과 중증뇌실출혈의 발생과 인공호흡기 치료와의 상관관계

대구파티마병원 소아과

이학성 · 이세규 · 김영진 · 이상길

### Development of Periventricular Leukomalacia and Severe Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Newborns and Relationship with Ventilator Care (Study of Ventilator Care as a Risk Factor of PVL and PV-IVH)

Hak Sung Lee, M.D., Sae Kyu Lee, M.D., Yeong Jin Kim, M.D. and Sang Geel Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Taegu Fatima Hospital, Taegu, Korea*

**Purpose :** It has been suggested that changes in cerebral blood flow by ventilator care could be a risk factor in periventricular leukomalacia(PVL) and severe periventricular-intraventricular hemorrhage(PV-IVH). The study aims to assess the relationship between perinatal clinical events, including ventilator care, and the development of PVL and severe PV-IVH; especially, whether ventilator care could be causers of PVL and severe PV-IVH as an individual risk factor.

**Methods :** Among 255 very low birth weight infants who survived in the Fatima neonatal intensive care unit from January 1999 to December 2003, 15 infants with PVL and eight infants with severe PV-IVH were classified as a study group, while 231 infants were enrolled as a control group. The analysis was performed retrospectively with medical records.

**Results :** Twenty four infants were diagnosed with PVL or severe PV-IVH. Asphyxia, recurrent apnea, sepsis, acidosis and ventilator care were significantly increased in the PVL group. Asphyxia, recurrent apnea, RDS, acidosis and ventilator care were significantly increased in the severe PV-IVH group.

**Conclusion :** Infants with PVL or severe PV-IVH may have multiple perinatal risk factors including asphyxia, recurrent apnea, sepsis, acidosis, RDS and ventilator care. Because most patients with ventilator care have multiple perinatal risk factors, ventilator care does not cause PVL and severe PV-IVH independently. Therefore, incidences of PVL and severe PV-IVH can be decreased by not only gentle ventilation, but also more professional antenatal care. (**Korean J Pediatr 2005;48:1330-1336**)

**Key Words :** Periventricular-intraventricular hemorrhage, Periventricular leukomalacia, Gentle ventilation

### 서 론

최근 미숙아 및 극소저출생체중아(very low birth weight infant, VLBWI)의 생존율은 급속히 향상되고 있다. 이는 체계적인 산전 관리와 자궁 내 이송률의 증가 및 신속한 분만 처치와 전문 인력에 의한 신생아집중치료술의 발전 등에 기인한다.

최근 신생아집중치료술의 중심인 다양한 형태의 인공호흡기의 능숙한 이용과 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)에 대한 인공 폐표면활성제의 보충요법 및 산전 부신피질 호르몬 사용의 상용화 등과 연관될 것으로 생각된다.

극소저출생체중아에서 중증뇌실출혈은 신생아 시기에 가장 중요한 신경학적 뇌병리 소견 중 하나이다<sup>1)</sup>. 중증뇌실출혈의 발생의 위험 요소로는 미숙아, 저체중출생(1,000 g 미만), 남아, 기도 삽관, 호흡곤란증후군 등이 알려져 있다<sup>2,3)</sup>. 또한 뇌실주위백질연화증 역시 미숙아에서 주로 볼 수 있는 중요한 뇌병리 소견으로 그 발생 원인에 대해서는 명확하게 규명되어 있지 않지만 인공호흡기 치료 시에 과환기가 유발된 경우 혈중 이산화탄소분압

접수 : 2005년 7월 4일, 승인 : 2005년 9월 2일

책임저자 : 이상길, 대구파티마병원 소아과

Correspondence : Sang Geel Lee, M.D.

Tel : 053)940-7242, 7652, 7244 Fax : 053)954-7417

E-mail : sgleeped@korea.com

의 지속적인 저하로 인해 뇌혈관의 수축이 일어나고 이로 인한 뇌혈류 저하가 다양한 원인 중 하나로 추정되고 있다<sup>4-7)</sup>. 그 외에 용모양막염을 포함한 산모의 감염, 태아곤란증, 패혈증, 증상 있는 동맥관개존증, 반복되는 무호흡, 서맥 등에 의해서도 발생 빈도가 증가한다고 보고되고 있다<sup>8,9)</sup>.

생존 후 신경학적 예후의 중요 인자인 뇌실출혈(periventricular-intraventricular hemorrhage, PV-IVH) 및 뇌실주위백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL)은 여전히 신생아 시기의 생존을 뿐만 아니라 장기적인 신경학적 후유증과 연관성이 매우 크다<sup>10)</sup>. 그러므로 최근 미숙아의 생존율이 높아지는 상황에서 뇌손상에 중요한 영향을 미치는 중추신경계 손상의 조기 발견과 그 손상 범위를 최소화하는 것이 매우 중요하다고 볼 수 있다.

이에 저자들은 본원 신생아집중치료실에 입원했던 극소저출생체중아들을 대상으로 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈의 발생빈도의 변화가 전술한 산전 관리 및 신생아집중치료술의 발전에 중요한 부분을 차지하는 인공호흡기 치료 및 사용 당시의 초기 소견과도 관련성이 있는지를 검토하여 향후 미숙아에서 뇌손상의 빈도를 줄이는데 유익한 정보를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년간 대구파티마병원에서 출생한 신생아 중에서 신생아집중치료실에 1개월 이상 입원 치료를 받고 퇴원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소저출생체중아 255명을 대상으로 하였다. 이 중 뇌실주위백질연화증과 중증뇌실출혈을 각각 진단 받은 16례, 8례를 연구군으로 하였고, 두 질병을 나타내지 않은 나머지 231례를 대조군으로 하였다. 전체 대상 255명 중 인공호흡기 치료 대상아는 139례였고 나머지 116례는 인공호흡기 치료를 받지 않았다.

**2. 방법**

모든 대상아는 산전 및 산후 병력 및 임상적 특성, 인공호흡기 치료 중 경과를 중심으로 병력지를 이용하여 후향적으로 조사하였다.

인공호흡기(Babylog 8000 plus, Dräger Medizintechnik GmbH, Lubeck, Germany) 치료는 동맥혈산소분압 60-90 mmHg, 이산화탄소분압 35-60 mmHg, pH 7.30-7.45를 목표로 하였다. 호흡곤란증후군 환아는 분만 후 3시간 이내에 폐표면활성제를 투여하고 고빈도환기를 3-6시간 정도 사용한 후 간헐적 강제환기로 전환하였다. 고빈도환기요법의 경우 빈도 15 Hz, 평균기도압 6-14 cmH<sub>2</sub>O를 기본으로 설정하였고 FiO<sub>2</sub>는 60%로 시작하였다. 간헐적강제환기는 최대흡기압 15-20 cmH<sub>2</sub>O, 최대호기말양압 4-5 cmH<sub>2</sub>O, 호흡수 15-20회/분, 흡기시간 0.4초를

기본으로 하였다. 동맥혈가스분석은 분만 후 3일간은 기본적으로 4시간에서 6시간 간격으로 시행하였으며 필요시 추가로 하였다.

선별검사는 뇌초음파검사로 하였고 검사시기는 평균 8.3일이었다. 뇌실출혈의 등급은 Perlman 등<sup>11)</sup>의 분류에 따랐다(Table 1). 중증뇌실출혈과 뇌실주위백질연화증으로 진단되었던 환아들은 뇌초음파를 2-3주 간격으로 추가 시행하였고 필요에 따라 퇴원 전에 뇌자기공명영상을 실시하여 최종 확인하였다.

**3. 통계**

통계학적 분석은 SPSS(version 10.0)를 이용하여 Chi-square test를 사용하였으며, P값은 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 하였다.

**결 과**

**1. 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈 환자의 체중별 발생빈도 및 임상적 특성**

세 군의 임상적 특성을 나타내는 지표로는 평균 재태연령, 평균 출생체중, 남녀 성비 및 그 외 산전 위험요소들로 하였다. 조사 대상 255명 중 뇌실주위백질연화증은 16례(6.27%)에서 발생하였고, 체중별 발생빈도는 750-1,000 g 출생아에서 3례(8.57%), 1,001-1,250 g 출생아에서 6례(6.59%), 1,251-1,500 g 출생아에서 7례(5.42%)였다. 중증뇌실출혈 환자의 경우 각각 2례(5.71%), 4례(4.39%), 2례(1.55%)로 총 8례(3.13%)에서 발생하였고, 두 질환 모두에서 출생체중이 작을수록 발생빈도는 더 높았다. 1분 Apgar 점수는 뇌실주위백질연화증 환아에서 4.7±1.2점, 중증뇌실출혈 환아에서 4.6±1.1점으로 대조군(6.4±1.3점)에 비해 더 낮았다(Table 2).

**2. 인공호흡기 사용 여부에 따른 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈 발생빈도**

전체 대상 중 인공호흡기를 사용한 경우는 139례였고 그 중 15례에서 뇌실주위백질연화증이, 8례에서 중증뇌실출혈이 발생하였다. 반면 인공호흡기를 사용하지 않았던 나머지 116례 중에서는 뇌실주위백질연화증만 1례 있었고 중증뇌실출혈은 발생하지

**Table 1.** Grade of Periventricular-Intraventricular Hemorrhage\*

Grade 1: blood confined to the germinal matrix region
Grade 2: blood filling <50% of the lateral ventricle on sagittal view
Grade 3: blood filling >50% of the lateral ventricle with distention on sagittal view
Grade 4: Increased echogenicity located in periventricular white matter observed on both coronal and sagittal views

\*Severe intraventricular hemorrhage was referred to as grade 3 and/or grade 4.

**Table 2.** Clinical Features Associated with Periventricular Leukomalacia, Severe Periventricular-Intraventricular Hemorrhage and Control Group

	PVL* (n=16)	Severe PV-IVH† (n=8)	Control group (n=231)
Gestational age	29.7±2.7	29.2±2.1	30.4±2.9
Birth weight			
750-1,000 g	3( 8.57)	2( 5.71)	30
1,001-1,250 g	6( 6.59)	4( 4.39)	81
1,251-1,500 g	7( 5.42)	2( 1.55)	120
Male : female	9 : 7	3 : 5	112 : 119
Antenatal hemorrhage, n(%)	1( 6.25)	1(12.50)	7( 3.03)
Multiple pregnancy, n(%)	1( 6.25)	1(12.50)	2( 9.09)
Maternal dexamethasone‡ use, n(%)	13(81.25)	7(87.50)	199(86.14)
PROM§, n(%)	5(31.25)	4(50.00)	50(21.64)
C-section, n(%)	10(62.50)	6(75.00)	139(60.17)
Breech position, n(%)	3(18.75)	2(25.00)	28(12.12)
Apgar score			
1 minute	4.7±1.2	4.6±1.1	6.4±1.3
5 minute	7.5±0.8	7.2±2.0	8.8±2.5

\*PVL : periventricular leukomalacia, †PV-IVH : periventricular-intraventricular hemorrhage, ‡dexamethasone, §PROM : premature rupture of membrane, >24 hours

**Table 3.** The Comparison of Incidence of Periventricular Leukomalacia and Severe Periventricular-Intraventricular Hemorrhage between Ventilator Group and No Ventilator Group

	Ventilator group (n=139), n(%)	No ventilator group (n=116), n(%)	P
PVL*	15(10.79)	1( 0.86)	0.001
PV-IVH†			
Grade 1	25(17.98)	21(18.10)	1.000
Grade 2	9( 6.47)	6( 5.17)	0.792
Grade 3	6( 4.32)	0	0.033
Grade 4	2( 1.44)	0	0.502
Total	57(41.01)	28(24.13)	

\*PVL : periventricular leukomalacia, †PV-IVH : periventricular-intraventricular hemorrhage, Severe intraventricular hemorrhage was referred to as grade 3 and/ or grade 4

않았다(Table 3).

### 3. 뇌실주위백질연화증과 중증뇌실출혈을 유발하는 위험인자

두 질환의 위험인자로는 출생 전 출혈, 다태임신, 산모의 dexamethasone 사용, 조기양막파열, 제왕절개술, 둔위, 출생 시 가사(Apgar 점수<5점), 인공호흡기 사용, 호흡곤란증후군, 반복되는 무호흡, 빈혈(혈색소치 15 g/dL 미만), 수혈, 패혈증, 동맥관개존증 및 대사성 산증(HCO<sub>3</sub> <15 mEq/L) 여부를 조사하였다. 뇌실주위백질연화증 16례와 대조군 231례를 비교 분석한 결과, 출생 시 가사, 무호흡, 인공호흡기 치료병력, 패혈증 및 산혈증이 연구군에서 유의하게 높았고, 중증뇌실출혈의 경우 출생 시

**Table 4.** The Comparison of Risk Factors between Periventricular Leukomalacia Group(n=16) and Control Group(n=231)

	PVL group n(%)	Control group n(%)	P
Antenatal hemorrhage	1( 6.25)	7( 3.03)	1.000
Multiple pregnancy	1( 6.25)	21( 9.09)	1.000
Maternal dexamethasone‡ use	13(81.25)	199(86.14)	0.708
PROM†	5(31.25)	50(21.64)	0.535
C-section	10(62.50)	139(60.17)	1.000
Breech position	3(18.75)	28(12.12)	0.701
Birth asphyxia(Apagr score<5)	7(43.75)	28(12.12)	0.003
Ventilator care	15(93.75)	116(50.21)	<0.001
RDS‡	9(56.25)	103(50.21)	0.440
Apnea	10(62.50)	18( 7.79)	<0.001
Anemia	7(43.75)	46(19.91)	0.033
Blood transfusion	5(31.25)	43(18.61)	0.323
Sepsis	6(37.50)	36(15.58)	0.036
PDA§	5(31.25)	46(19.91)	0.335
Metabolic acidosis	7(43.75)	53(22.94)	0.073

\*Dexamethasone, †PROM : premature rupture of membrane, >24 hours, ‡RDS : respiratory distress syndrome, §PDA : patent ductus arteriosus

**Table 5.** The Comparison of Risk Factors between Severe Periventricular-Intraventricular Hemorrhage Group(n=8) and Control Group(n=231)

	Severe PV-IVH group n(%)	Control group n(%)	P
Antenatal hemorrhage	1( 12.50)	7 ( 3.03)	0.242
Multiple pregnancy	1( 12.50)	21 ( 9.09)	1.000
Maternal dexamethasone‡ use	7( 87.50)	199 (86.14)	1.000
PROM†	4( 50.00)	50 (21.64)	0.080
C-section	6( 75.00)	139 (60.17)	0.486
Breech position	2( 25.00)	28 (12.12)	0.601
Birth asphyxia(Apagr score<5)	7( 87.50)	28 (12.12)	<0.001
Ventilator care	8(100.00)	116 (50.21)	0.007
RDS‡	8(100.00)	103 (50.21)	0.002
Apnea	7( 87.50)	18 ( 7.79)	<0.001
Anemia	6( 75.00)	46 (19.91)	0.012
Blood transfusion	4( 50.00)	43 (18.61)	0.050
Sepsis	3( 37.50)	36 (15.58)	0.125
PDA§	3( 37.50)	46 (19.91)	0.366
Metabolic acidosis	6( 75.00)	53 (22.94)	0.003

\*Dexamethasone, †PROM : premature rupture of membrane, >24 hours, ‡RDS : respiratory distress syndrome, §PDA : patent ductus arteriosus

가사, 무호흡, 인공호흡기 치료병력, 호흡곤란증후군 및 산혈증이 위험인자로서 유의성을 보였다(P<0.05)(Table 4, 5).

**Table 6.** Clinical Features with Periventricular Leukomalacia in Mechanically Ventilated 139 Preterm Infants

	PVL*, n(%)		P
	Yes (n=15)	No (n=124)	
Asphyxia	7(46.67)	35(28.23)	0.232
Acidosis(pH<7.25)	9(60.00)	42(33.87)	0.085
Apnea	10(66.67)	25(20.16)	<0.001
Ventilator care			
FiO <sub>2</sub> ≥80%	5(33.33)	18(14.52)	0.076
Duration >5 days	4(26.67)	11( 8.87)	0.059
Hypocarb <sup>†</sup> (PaCO <sub>2</sub> <30 mmHg)	1( 6.67)	1( 0.81)	0.205
Hypercarb <sup>‡</sup> (PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg)	1( 6.67)	8( 6.45)	1.000
Pneumothorax	1( 6.67)	9( 7.26)	1.000
Sepsis	6(40.00)	39(31.45)	0.563
CPR §	2(13.33)	7( 5.65)	0.251

\*PVL: periventricular leukomalacia, <sup>†</sup>Hypocarb<sup>†</sup>, more than 2 days, <sup>‡</sup>Hypercarb<sup>‡</sup>, more than 2 days, <sup>§</sup>CPR: cardiovascular resuscitation

**Table 7.** Clinical Features with Severe Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Mechanically Ventilated 139 Preterm Infants

	Severe PV-IVH*, n(%)		P
	Yes (n=8)	No (n=131)	
Asphyxia	7(87.50)	35(26.72)	0.001
Acidosis(pH<7.25)	6(75.00)	45(34.35)	0.028
Apnea	7(87.50)	28(21.37)	<0.001
Ventilator care			
FiO <sub>2</sub> ≥80%	5(62.50)	18(13.74)	0.003
Duration >5 days	3(37.50)	12( 9.16)	0.041
Hypocarb <sup>†</sup> (PaCO <sub>2</sub> <30 mmHg)	1(12.50)	1( 0.76)	0.112
Hypercarb <sup>‡</sup> (PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg)	2(25.00)	7( 5.34)	0.085
Pneumothorax	2(25.00)	8( 6.11)	0.104
Sepsis	3(37.50)	42(32.06)	1.000
CPR §	2(25.00)	7( 5.34)	0.386

\*PV-IVH: periventricular-intraventricular hemorrhage, <sup>†</sup>Hypocarb<sup>†</sup>, more than 2 days, <sup>‡</sup>Hypercarb<sup>‡</sup>, more than 2 days, <sup>§</sup>CPR: cardiovascular resuscitation

**4. 인공호흡기 치료군에서 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈 환자의 임상적 특성**

인공호흡기 치료를 받았던 139명의 환자에서 뇌실주위백질연화증이 발생한 경우 출생 당시 가사, 산혈증 및 무호흡의 발생이 더 많았고, 인공호흡기 치료 시 고농도의 흡입산소농도가 필요했던 경우나 장기간 인공호흡기 치료를 했던 경우가 흔하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 중증뇌실출혈 환자의 경우 역시 출생 당시 가사, 산혈증 및 무호흡의 발생이 더 흔하였고, 인공호흡기 치료 시 고농도의 흡입산소농도가 필요했던 경우 및 장기간 인공호흡기 치료를 했던 경우가 더 많았으며 통계학적

의의를 보였다( $P<0.05$ )(Table 6, 7).

**고 찰**

최근 체계적인 산전 관리와 분만 전 산모의 부신피질호르몬 투여 및 고위험 환자의 분만 시 신속한 조치를 비롯하여 폐표면활성제의 조기 사용 및 다양한 인공호흡기 치료의 활용 등으로 미숙아의 생존율이 크게 향상되고 있다. 그러나 중증뇌실출혈 및 뇌실주위백질연화증에 의한 신경학적 후유증은 여전히 해결해야 될 중요 과제이다.

뇌실출혈은 미숙아 뇌손상 중 여전히 가장 흔한 신경학적 손상이고, 배기질(germinal matrix)내에 출혈이 국한되는 경한 형태에서부터 인접한 뇌실내 또는 뇌실주위백질로 출혈이 확산되는 중한 형태로 나타날 수 있다<sup>11, 12)</sup>. 뇌실주위백질연화증은 측뇌실의 외각에 인접한 백질 부위에 발생하는 초점성 허혈성 괴사로, 대개 양측성으로 출혈 없이 발생한다. 뇌실출혈에 비해서는 발생빈도는 드물지만 신경학적 후유증과의 관련성에 있어 그 중요성을 무시할 수 없다<sup>10, 21)</sup>. 이와 같이 이 두 질환의 위험인자에 대한 규명은 미숙아의 신경학적 예후와 관련하여 중요하다고 할 수 있다.

뇌실출혈의 빈도는 80년대 중반 이후 계속 감소 추세에 있으나 초미숙아 생존율이 증가한 현재에는 20% 내외로 보고되고 있으며 중증뇌실출혈의 경우는 1,000 g 미만에서는 10-15%까지 보고되고 있다<sup>12, 13)</sup>. 본 연구에서는 1,000 g 미만의 초미숙아 35명 중 2례(5.71%)에서 중증뇌실출혈이 발생한 것으로 나타났다. 뇌실출혈의 발생원인 중 가장 중요한 요인은 출생 시 뇌혈관의 미성숙이며, 이는 미숙아 자체가 가지는 배기질의 해부학적 및 발생학적 특징에 있다<sup>14)</sup>. 배기질은 뇌 발육에 기초가 되는 신경모세포의 기저조직으로 이루어져 있고 혈관 분포가 매우 왕성하나 미숙한 상태이며 주위 조직 역시 아주 연약하여 약간의 혈압 및 혈류 변동에도 쉽게 중증뇌실출혈이 유발 될 수 있다<sup>15, 16)</sup>. 따라서 초미숙아 자체가 해결되지 않는 한 그 위험성은 상존한다고 할 수 있다. 뇌실출혈의 위험 인자로는 미숙아 또는 저체중출생(1,000 g 미만), 쌍생아, 남아, 조기양막파열, 산모의 감염, 기도삽관, 출생 시 가사, 대사성 산혈증, 반복되는 무호흡, 호흡곤란증후군 등이 알려져 있다<sup>2, 17, 18)</sup>. 반면에 기도삽관을 하지 않았던 신생아의 경우에는 중증뇌실출혈의 위험도가 낮다는 보고도 있다(<10%)<sup>3)</sup>. 본 연구에서는 초미숙아에서 중증뇌실출혈의 발생빈도가 5.71%로 다른 보고<sup>12, 13)</sup>에 비해서 낮게 나타났는데, 이는 인공호흡기 치료기간 중 평균기도압의 변화가 비교적 없는 고빈도환기요법 및 연성환기요법을 적절히 사용하였고 이후 비강 지속적양압호흡법을 이용하여 공격적 이탈을 시도함으로써 혈류 변동에 영향을 비교적 적게 주었을 가능성이 있다고 생각된다. 또한 대부분(83%)의 산모가 산전 dexamethasone의 사용이 있었는데 이로 인한 효과도 있을 것으로 생각된다. 조기 진통의 경우 부신피질호르몬의 투여는 폐 성숙을 촉진시켜 중증

호흡곤란증후군의 감소를 가져올 뿐만 아니라 뇌혈관의 발달을 촉진시킴으로써 혈류 변동에 취약한 미세 혈관의 파열을 예방하는 효과도 있다고 보고된다<sup>19, 20</sup>.

뇌실주위백질연화증은 대부분 미숙아에서 발생하고 특히 극소저출생체중아의 3-15%에서 발생한다고 보고되고 있으며<sup>13, 21</sup>, 본 연구에서는 1,500 g 미만의 극소저출생체중아 255명 중 16례 (6.27%)에서 발생하였다. 발생 기전은 명확하지는 않으나 복합적 요소가 관여하는 것으로 추정한다. 해부학적으로 뇌동맥 혈관이 뇌실주위 부위에서 경계지대(border zone, watershed zone)를 형성하므로 뇌혈류량이 감소할 경우 특히 이 부위가 허혈성 손상을 받기 쉽고, 손상의 정도는 성숙 정도 및 재태연령에 의해서 일차적으로 좌우된다. 특히 미숙아의 경우에는 혈압의 변동에 대한 뇌혈류의 조절이 부적절하여 저혈압으로 인해 쉽게 뇌혈류의 감소로 이어진다<sup>22</sup>. 또한 저산소증, 고탄산혈증, 저혈압과 같은 자극에 대해 뇌혈관의 확장도 제한적이다<sup>23-25</sup>. 위험 요소로는 여러 보고들에서 태내성장지연, 조기양막파열, 용모양막염을 비롯한 임신 중 감염, 쌍생아, 출생 시 가사, 대사성 산혈증, 태아 호흡곤란, 패혈증, 쇼크, 심부전, 인공호흡기 사용 등이 알려져 있다<sup>8, 9, 26</sup>. 흔히 출생 후 심폐기능 장애로 인한 심각한 저산소증이 있었던 경우나 신생아집중치료실에서 장기간 입원했었던 경우에 더 많이 나타나고, 특히 인공호흡기를 사용했던 환아에서 그렇지 않은 환아에 비해 발생빈도가 80%까지 높아진다는 보고도 있다<sup>27</sup>. 본 연구 역시 인공호흡기를 사용했던 환아에서 그렇지 않은 환아에 비해 발생빈도가 87% 정도 높게 나타나 다른 보고와 일치하는 것으로 생각된다. 인공호흡기 초기 치료 중 장기간의 저탄산가스혈증에 의한 뇌혈류의 장애가 뇌실주위백질연화증을 유발할 수 있을 것으로 추정하고 있다<sup>28-33</sup>.

그러나 본 저자들은 과환기 및 고압의 평균기도압 사용에 따른 뇌혈류의 변동을 줄이기 위해 호흡곤란증이 있는 미숙아가 분만되는 즉시 적절한 처치를 하는 동시에 출생 후 3시간 이내에 기도삽관 및 폐표면활성제의 투여를 하였으며 초기 3-6시간 동안 고빈도환기요법(high frequency ventilation)을 이용함으로써 폐표면활성제가 폐포 내에 균일하게 확산되도록 한 후, 간헐적강제양압을 사용함에 있어서 고압 사용을 극히 제한하는 연성환기요법(gentle ventilation)<sup>34</sup>을 적용함으로써 인공호흡기 치료 기간 중 뇌혈류에 영향을 최소화하도록 노력하였다. 또한 비강 지속적양압호흡법(nasal continuous airway pressure)<sup>35, 36</sup>을 이용하여 공격적 이탈을 함으로써 뇌혈류의 변화를 최대한 줄일 수 있도록 하였다. 또한 조기 진통의 경우 산전 산모의 부신피질호르몬의 투여도 거의 전례에서 이루어졌다. 이에 중증뇌실출혈 및 뇌실주위백질연화증의 발생빈도의 감소에 연관이 있을 것으로 추정된다.

본 연구에서 중증뇌실출혈 및 뇌실주위백질연화증이 발생한 24례의 위험인자를 분석한 결과 출생 시 가사, 무호흡, 인공호흡기 치료병력, 패혈증 및 산혈증이 뇌실주위백질연화증의 발생과 연관이 있는 것으로 나타났고, 중증뇌실출혈이 발생한 8례의 경

우 출생 시 가사, 무호흡, 인공호흡기 치료병력, 호흡곤란증후군 및 산혈증이 유의할만 하였다. 여러 보고에서 인공호흡기 치료가 미숙아에서 뇌실출혈과 뇌실주위백질연화증을 유발할 수 있다고 한다. 폐기흉 등의 공기누출증후군은 심박출량을 감소시키고 혈압을 하강시키며, 뇌정맥출혈을 유발하여 뇌실출혈을 일으킬 수 있고<sup>35</sup>, 인공호흡기 치료 중 발생하는 고탄산혈증도 뇌혈류량을 증가시켜 뇌실출혈을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>37, 38</sup>. 뇌실주위백질연화증의 경우에도 인공호흡기 치료와 관련한 저탄산혈증이 밀접한 관계가 있다고 보고되고 있다<sup>28-33</sup>. 최근에 사용빈도가 높고 있는 고빈도환기요법은 이산화탄소의 제거가 용이한 반면에 저탄산가스혈증의 위험성도 높기 때문에<sup>39, 40</sup> 본 연구에서는 인공호흡기 치료 초기에 저탄산가스혈증을 유발하지 않는 범위에서 고빈도환기요법과 연성환기요법을 병행하여 적절한 산소화와 환기를 유지하도록 하여서, 인공호흡기 치료기간 중 이틀 이상 동맥혈이산화탄소분압이 30 mmHg 이하로 지속되었던 저탄산가스혈증은 2례에 불과하였다. 본 연구에서도 중증뇌실출혈의 경우 8례 모두가 인공호흡기 치료군에서 발생하였고 뇌실주위백질연화증 역시 전체 16례 중 15례가 인공호흡기 치료군에서 발생하였다. 이 질환들이 발생한 증례에서 인공호흡기 치료기간 동안 80% 이상의 FiO<sub>2</sub>가 요구되거나 인공호흡기 치료기간이 5일 이상 연장되는 경우가 많았다(Table 6, 7). 그러나 인공호흡기 치료 자체가 중증뇌실출혈 및 뇌실주위백질연화증의 발생에 있어서 직접적인 원인인지는 불분명하다고 생각된다. 질환 발생군에서 분만 당시 가사, 산혈증, 무호흡과 같은 여러 위험인자를 동반하였다. 이와 같은 선행질환의 중증도로 인해 고농도의 흡입 산소가 필요하거나 장기간의 인공호흡기 치료가 요구될 수 있으므로 인공호흡기 치료 초기부터 뇌혈류 순환 장애의 기저 조건을 가지고 있다고 볼 수 있다. 또한 최근에는 인공호흡기 치료기법의 향상과 호흡곤란증후군에서 폐표면활성제의 조기 사용 및 동시성 간헐적강제양압을 이용하여 고압의 흡입 압력을 극히 제한하는 연성환기요법 등으로 인해 인공호흡기 치료 시에 활력 징후 및 혈류 변화에 급격한 변화를 주는 위험인자를 상당 부분 배제하고 있다. 그러므로 인공호흡기 치료가 요구되어지는 선행질환의 중증도가 더 직접적인 위험요소로 작용할 것으로 추정된다.

결론적으로 전문적인 산전 관리를 통해 분만 시 위험인자를 줄이고 적절한 인공호흡기 치료를 병행하는 것이 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈의 발생빈도를 감소시키는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 최근 체계적인 산전 관리 및 다양한 인공호흡기 치료를 비롯한 신생아집중치료술의 발전은 극소저출생체중아 생존율의 많은 향상을 가져왔다. 그러나 극소저출생체중아에서의 허혈성, 저산소성손상의 주된 병변인 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈의 발생 위험성은 여전히 크다. 두 질환에 있어 여러 가

지 산전, 산후 위험요소와 더불어 신생아집중치료실에서의 인공호흡기 치료는 뇌혈류의 변화를 유발하는 위험인자로 간주되고 있다. 이에 인공호흡기 치료가 두 질환의 발생에 있어 위험인자로서 작용하는 지를 알아보고자 하였다.

**방 법** : 1999년 1월부터 2003년 12월까지 5년간 대구파티마병원에서 출생한 신생아 중에서 신생아집중치료실에 1개월 이상 입원 치료를 받았던 출생체중 1,500 g 미만의 극소저출생체중아 255명을 대상으로 하였다. 이 중 뇌실주위백질연화증 환자 15명 및 중증뇌실출혈 환자 8명, 총 23명을 연구군으로 하였다. 전체 대상 255명 중 인공호흡기 치료를 받았던 환아는 139명이었다. 모든 대상아는 병력지를 기초로 산전 및 산후 병력 및 임상적 특성, 인공호흡기 치료 중 경과를 분석하였고, 뇌초음파검사 결과를 토대로 선별하였다.

**결 과** : 전체 255례 중 뇌실주위백질연화증은 16례, 중증뇌실출혈은 8례였고, 출생체중이 작을수록 발생빈도는 더 높았다. 전체 대상 중 인공호흡기 치료병력이 있었던 환아가 139례였고 그 중 15례에서 뇌실주위백질연화증이, 8례에서 중증뇌실출혈이 발생하였다. 반면에, 인공호흡기 치료병력이 없었던 나머지 124례에서는 뇌실주위백질연화증 1례만이 발생하였다. 병력지를 기초로 한 후향적 조사에서 뇌실주위백질연화증과 연관되는 위험인자로서 유의할만한 것은 출생 시 가사(Apgar 점수<5), 무호흡, 인공호흡기 치료병력, 패혈증 및 산혈증이 있었고, 중증뇌실출혈의 경우는 출생 시 가사, 무호흡, 인공호흡기 치료병력, 호흡곤란후군 및 산혈증이 유의할만 하였다. 인공호흡기 치료를 받았던 139례 중 두 질환군의 경우 이환되지 않았던 환아들에 비해 출생 당시 가사, 산혈증 및 무호흡의 병력이 더 많았고, 인공호흡기 치료 시 고농도의 흡입산소가 필요했던 경우와 장기간의 인공호흡기 치료가 필요했던 경우도 많았다.

**결 론** : 다른 연구에서와 같이 본 연구에서도 인공호흡기 치료가 중증뇌실출혈과 뇌실주위백질연화증의 발생과 연관이 있는 것으로 나타났다. 그러나 분만 당시 인공호흡기 치료를 필요로 하는 선행 위험인자를 가지는 경우가 대부분이고, 또한 최근의 인공호흡기 치료기법의 발전으로 인해 인공호흡기 치료 자체가 중증뇌실출혈과 뇌실주위백질연화증의 직접적인 원인이라고 생각되어지는 않으며 인공호흡기 치료가 요구되어지는 선행질환의 중증도가 더 직접적인 위험요소로 작용할 것으로 추정된다. 결론적으로 적절한 인공호흡기 치료와 더불어 보다 전문적인 산전 관리가 뇌실주위백질연화증 및 중증뇌실출혈의 발생빈도를 줄이는 중요한 수단이 될 것이라고 생각된다.

**References**

1) Tarby TJ, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:1077-104.  
 2) Perlman JM. White matter injury in the preterm infant : an important determinant of abnormal neurodevelopmental outcome. *Early Human Dev* 1998;53:99-120.

3) Perlman JM. Intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1989; 84:913-4.  
 4) Hansen NB, Brubakk AM, Bratlid D, William OH, Stone-treet BS. The effects of variation in PaCO<sub>2</sub> on brain blood flow and cardiac output in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1984;18:1132-6.  
 5) Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, Forsyth SC. Etiologic factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Pediatr Scand* 1987;76:254-9.  
 6) Gresen G, Munck H, Lou H. Severe hypocarbia in preterm infants and neurodevelopmental deficit. *Acta Pediatr Scand* 1987;76:401-4.  
 7) Pryds O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol* 1997;30:321-9.  
 8) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant : associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.  
 9) Leviton A, Paneth N, Reuss ML. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;46:566-75.  
 10) Perlman JM, Rollins N, Burns D, Risser Rick. Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. *Pediatrics* 1993;91:474-80.  
 11) Perlman JM, Rollins N. Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in premature neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:822-6.  
 12) Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants : declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989;84:797-801.  
 13) Perlman JM. White matter injury in the preterm infant : an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev* 1998;53:99-120.  
 14) Strauss A, Kirz D, Mandalou HD, Freeman RK. Perinatal events and intraventricular/subependymal hemorrhage in the very low-birth weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1022-7.  
 15) Jambleton G, Wiggelsworth JS. Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976;57: 651-5.  
 16) Volpe JJ. Neonatal intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1981;304:886.  
 17) Tavares EC, Correa FF, Viana MB. Risk factors to periventricular-intraventricular hemorrhage in newborns weighing less than 2000 g. *J Pediatr* 1998;74:17-24.  
 18) van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med* 1987;15:333-9.  
 19) Stranak Z, Velebil P, Mechurova A. Influence of antenatal steroids on perinatal mortality and morbidity in extremely low birth weight. *Sb Lek* 2003;104:345-52.  
 20) Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995;126:272-9.  
 21) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in premature infant : associated risk factors. *American Academy of Pediatrics* 1996;97:822-7.

- 22) Volpe JJ. Brain injury in the premature infant-current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol Neonate* 1992;62: 231-42.
- 23) Cavazzutti M, Duffy TE. Regulation of cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs. *Ann Neurol* 1982;11: 247-54.
- 24) Young RSK, Hernandez MJ, Yagel SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotention in newborn dogs. A possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol* 1982;12:445-52.
- 25) Rice JE III, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol* 1981;9:131-41.
- 26) Bejar RF, Vaucher YE, Benirschke K, Berry CC. Postnatal white matter necrosis in preterm infant. *J Perinatol* 1992; 12:3-8.
- 27) Schman RM, Selednik LJ. Periventricular leukomalacia: a one-year autopsy study. *Arch Neurol* 1980;37:231-5.
- 28) Preds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638-45.
- 29) Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO<sub>2</sub> levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998;25:159-75.
- 30) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N, et al. Hypocarbica in preterm infants with periventricular leukomalacia: the relation between hypocarbica and mechanical ventilation. *Pediatrics* 2001;107:469-75.
- 31) Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, et al. Effects of hypocarbica on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996;98:918-24.
- 32) Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocarbica and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001;50:712-9.
- 33) Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and development studies. *Pediatrics* 1992; 90:515-21.
- 34) Wung JT. Mechanical ventilation of the newborn. *Respiratory care for the newborn*. 9th ed. Columbia: Presbyterian Medical Center, 1996:9-33.
- 35) Wung JT. Continuous positive airway pressure. *Respiratory care for the newborn*. 9th ed. Columbia: Presbyterian Medical Center, 1996:1-8.
- 36) Verder H, Robertson B, Greisen G. Surfactant treatment and nasal continuous positive airway pressure for newborn with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-64.
- 37) Bass WT, Kopelman AE. Central nervous system morbidity. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, editors. *Assisted ventilation of the neonate*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003:429-48.
- 38) Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:410-7.
- 39) Clark RH. High frequency ventilation. *J Pediatr* 1994;124: 661-70.
- 40) Mark CM, Stephen JB. High frequency ventilation. *Assisted ventilation of the neonate*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996:199-214.