

미숙아 합병증 발생과 혈중 활성 산화물 농도와의 관계

포천중문 의과대학교 소아과학교실, 재활의학과교실*

김신혜 · 허혜영 · 이규형 · 문자영* · 채규영

Correlation of serum total hydroperoxide levels and diseases of prematurity

Shin-Hye Kim, M.D., Hae Young Hur, M.D., Kyu Hyoung Lee, M.D., Ja Young Moon, M.D.* and

Kyu Young Chae, M.D.

Department of Pediatrics & Physical medicine and Rehabilitation
Pochon CHA University, Sunghnam, Korea*

Purpose : Total hydroperoxide (TH), free radical-mediated oxidation product can be used as a measure of free radical injury. The aim of the present study was to see if preterm newborns are at increased risk for oxidative stress compared with term newborns, and to determine whether oxidative stress during postnatal first 1 week is associated with clinical outcomes in preterm infants.

Methods : Serum TH levels of preterm infants (n=39) were compared with those of term infants (n=24) on the postnatal day 1. Among the preterm infants, serum TH levels of uncomplicated group (n=23) were also compared with those of complicated group (n=16) who developed oxygen radical related diseases on the postnatal day 1 and 7. Retrospective analysis was performed to find out risk factors for oxygen radical injuries based on birth history, laboratory data, neuroimaging findings and clinical progress in two preterm groups.

Results : Serum TH levels on postnatal day 1 were higher in the preterm infant group than the term infant group. Serum TH levels on postnatal day 1 in the complicated preterm infant group were significantly higher compared with uncomplicated group, but there was no significant difference in serum TH levels on postnatal day 7. Also, there was no significant difference in serum TH levels between uncomplicated preterm infants and term infants. Serum TH level on postnatal day 1 was independently associated with higher morbidity after adjusting for gestational age, Apgar score (5 min), arterial blood gas analysis.

Conclusion : Complicated preterm newborns are at increased risk for oxidative stress compared with uncomplicated newborns and term newborns. Oxidative injury during the prenatal or postnatal day 1 is associated with adverse outcomes in preterm infants. Elevated TH levels on postnatal day 1 may have a value to predict clinical outcomes in preterm infants. (**Korean J Pediatr 2007;50:746-751**)

Key Words : Preterm, Oxygen radical disease, Total hydroperoxide

서 론

자유 라디칼은 짝을 짓지 않은 활성 전자를 가지고 있는 원

자나 원자단으로 매우 불안정하고 반응성이 커서 다른 분자들로부터 전자를 주거나 빼앗는 산화-환원 반응을 일으킨다. 모든 생물체에서는 살아있는 동안에 끊임없이 소량의 자유 라디칼이 생성된다¹⁾. 이들 자유 라디칼은 DNA 등 세포 구성 성분과 반응하여 파괴시키기도 하지만, 기본적인 세포반응이나 단백질 합성, 백혈구의 식세포작용, 세포 분열 주기 조절에 관여 한다^{2,3)}. 생체 내에 있는 항 산화 시스템은 자유 라디칼에 의해 발생하는 유해한 화학 반응의 영향을 중화할 수 있다⁴⁾. 그러나 자유 라디칼이 항 산화 시스템이 처리할 수 있는 능력 이상으로 과량 생성 되면 단백질, 지질, DNA와 같은 세포 분자에 산화 스트레스를 주게 되어 세포 기능 장애나 세포 사망을 초래하게 된다⁵⁾.

접수 : 2007년 7월 16일, 승인 : 2007년 7월 30일

이 논문은 2005년도 수도권 대학 특성화 사업 학술 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

본 논문의 요지는 2006년 제56차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

책임저자 : 채규영, 포천중문 의과대학교 소아과학교실

Correspondence : Kyu Young Chae, M.D.

Tel : 031)780-5230 Fax : 031) 780-5229

E-mail : barnabas@cha.ac.kr

미숙아는 만삭아에 비해 항 산화 시스템이 덜 발달되어 있어 산화 스트레스에 취약하다는 개념은 여러 연구를 통해 보고되었다⁶⁾. 항 산화 효소의 활성화는 임신기간의 마지막 10-15% 동안 현저하게 증가하며, 조산으로 출생한 동물들은 산화 스트레스가 있을 때 항 산화 효소를 활성화 시키는 능력이 저해되어 있다⁷⁾. 이는 항 산화 시스템의 발달이 폐표면 활성물질(surfactant)의 성숙과 함께 자궁 외 환경, 즉 산소 포화도가 높은 대기 환경에 대비하기 위한 준비임을 나타낸다⁸⁾. 미숙아들을 대상으로 한 연구들에서도 제대혈 superoxide dismutase 농도, 기관지 폐포 세척액의 glutathione 농도, 혈중 glutathione 농도 등의 항 산화 효소 결핍이 관찰되었으며^{9, 10)}, 뇌실주변부 백질연화증, 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염 등의 합병증이 발생한 미숙아들의 경우, 출생 초기에 혈액, 소변, 기관지 폐포 세척액 등에서 측정된 단백질 및 지질의 산화물의 농도가 합병증이 없는 군보다 더 높은 것으로 관찰되었다¹¹⁻¹³⁾. Total hydroperoxide (TH)는 활성 산소가 단백질, 지질, 아미노산 등의 세포 내 분자들과 반응할 때 생성되는 부산물¹⁴⁾, 혈청 TH 농도는 생체 내의 전반적인 산화 스트레스의 정도를 잘 반영하여 성인 뿐 아니라 신생아의 산화적 스트레스를 손쉽게 측정할 수 있는 척도이다¹⁵⁾.

따라서 저자들은 미숙아와 정상 만삭아의 혈청 TH 농도를 비교하고, 출생 후 TH 농도와 미숙아 합병증의 발생 및 합병증 발생 위험 인자들과의 연관성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2005년 7월부터 2006년 4월까지 포천중문의과대학교 분당차병원에서 출생하여 신생아 집중 치료실에 입원한 36주 이하의 미숙아 39명과, 37주 이상의 정상 만삭아 24명을 대상으로 하였다. 정상 만삭아군에서 출생일 혈청 total hydroperoxide(TH) 농도를 측정하였고, 미숙아군에서는 출생일과 생후 7일째 혈청 TH 농도를 측정하였다. 출생일 TH 농도의 측정은 출생 후 6시간 이내에 시행하였고, 산소 공급이 필요했던 미숙아군의 경우 산소 공급이나 기계호흡 후에 측정하였다. TH 농도의 측정은 D-Roms test(Diacron Srl, Grosseto, Italy)를 이용하였다¹⁴⁾.

Table 1. Patient Characteristics

	Prematurity group (n=39)	Normal fullterm group (n=24)	P value
Gestational age (wk)	31.7±3.0	38.3±1.5	<0.001
Gender (M/F)	20/19	13/11	0.824
Birth weight (gm)	1,665±486	3,122±416	<0.001
Apgar score (1 min)	5.4±1.9	8.0±0.0	<0.001
Apgar score (5 min)	7.6±7.4	9.0±0.0	<0.001

Abbreviations : M, male; F, female

대상 환아들의 분만력 상의 특징, 혈액 검사 소견, 뇌 초음파 및 뇌 자기 공명 영상 소견, 임상 경과 및 예후에 대하여 후향적으로 조사하였으며, 미숙아군을 합병증군과 비합병증군으로 나누어 TH 농도를 비교하였다. 합병증군은 3단계 이상의 뇌실내 출혈, 뇌실주변부 백질연화증, 뇌위축이 있거나, 기관지폐 이형성증, 1단계 이상의 미숙아 망막증, Bell의 진단기준¹⁶⁾ 2단계 이상의 괴사성 장염 중 하나 이상의 질환이 발생한 군으로 하였다. 기관지폐 이형성증은 생후 28일 이후에도 산소의존도가 지속되는 경우로 정의하였다¹⁷⁾.

통계적 분석은 SPSS(window ver. 12.0)을 이용하여 분석하였으며, T-test, Man-Whitney U test, Fishers exact test, Bivariate correlation analysis, 로지스틱 다중 회귀분석을 사용하였다. 유의수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

1. 일반적 특성

미숙아군 39명의 재태주령은 31.7±3.0주, 출생체중은 1,665±486 g이었고, 만삭아군 24명의 재태주령은 38.3±1.5주, 출생체중은 3,122±416 g 이었다. 미숙아군의 Apgar 점수는 1분 5.4±1.9점, 5분 5.4±1.9점 이었으며, 만삭아군에서는 각각 8.0±0.0 점, 9.0±0.0점이었다. 재태주령, 출생체중, Apgar 점수는 미숙아군이 만삭아군에 비해 유의하게 낮았으나(P<0.001), 남녀 성 비는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 출생일 혈청 total hydroperoxide 농도

미숙아군과 만삭아군의 출생일 혈청 TH 농도를 비교한 결과, 미숙아군은 평균 186±42 U.Carr/L, 만삭아군은 157±36 U.Carr/L로 미숙아군에서 유의하게 높았다(P=0.007)(Table 2).

3. 합병증이 발생한 미숙아군의 임상적 특징

Table 2. Total Hydroperoxide Level (day 1)

	Prematurity group (n=39)	Normal fullterm group (n=24)	P value
TH (U.Carr/L) on day 1	186±42	157±36	0.007

Abbreviation : TH, total hydroperoxide

Table 3. Complications in Premature Patients

	Complicated group (n=16)
IVH ≥Grade 3, PVL, Brain atrophy	10
BPD	5
ROP ≥Stage 1	6
NEC ≥Bell's stage 2	8

Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity; NEC, necrotizing enterocolitis

미숙아군의 39명 중 16명에서 미숙아 합병증이 발생하였고, 3 단계 이상의 뇌실내 출혈, 뇌실주변부 백질연화증, 뇌위축 등의 두개뇌 합병증 10례, 기관지폐 이형성증 5례, 미숙아 망막증 6례, 괴사성 장염은 8례 였다(Table 3).

합병증이 발생한 군은 재태주령 29.9±2.9주, 출생체중 1,416±459 g이었고, 비합병증군은 재태주령 33.0±2.2주, 출생체중은 1,838±434 g으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 합병증군의 Apgar 점수는 1분 3.9±1.6점, 5분 6.5±1.5점, 출생 후 첫 동맥혈 가스 검사 상 pH는 7.24±0.16이었으며, 비합병증군의 Apgar 점수는 1분 6.4±1.3점, 5분 8.0±1.1점, 출생 후 첫 동맥혈 가스 검사상 pH는 7.32±0.07로 두 군에서 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 합병증군 16명 중 대부분인 15명(93.7%)이 기계 호흡을 받아, 23명 중 8명(34.7%)이 기계 호흡을 받은 비합병증군에 비해 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 기계 호흡을 받은 기간 또한 합병증군이 비합병증군에 비해 유의하게 길었다

Table 4. Characteristics of Premature Patients

	Complicated group (n=16)	Uncomplicated group (n=23)	P value
Gestational age (wk)	29.9±2.9	33.0±2.2	0.001
Gender (M/F)	8/8	12/11	0.576
Birth weight (gm)	1,416±459	1,838±434	0.005
Apgar score (1 min)	3.9±1.6	6.4±1.3	<0.001
Apgar score (5 min)	6.5±1.5	8.0±1.1	0.001
Delivery (N/C)	1/15	5/18	0.196
Blood gas analysis			
pH	7.24±0.16	7.32±0.07	0.008
Base deficit	-6.8±6.8	-4.9±2.9	0.864
Ventilator care	15	8	<0.001
Duration of ventilator care (day)	10.1±19.4	2.1±1.1	0.019

Abbreviations : N, vaginal delivery; C, cesarean Section

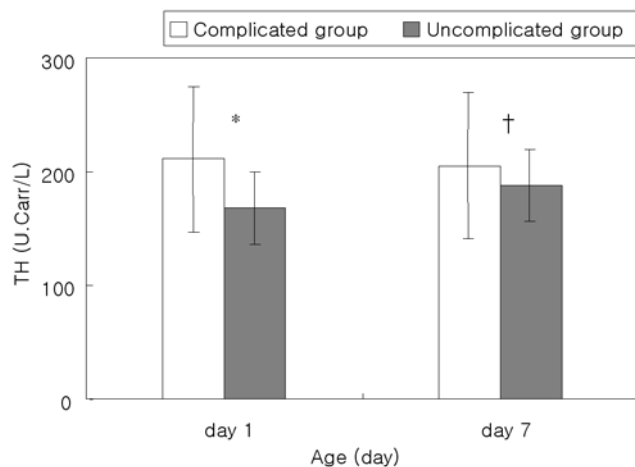


Fig. 1. Total hydroperoxide levels of complicated versus uncomplicated premature infants on postnatal day 1 and day 7. Abbreviations : TH, total hydroperoxide, * $P=0.003$, † $P=0.724$.

($P=0.019$). 그러나 두 군의 성별, 분만 방법, 동맥혈 가스 검사 상 염기 결핍(base deficit)에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

4. 합병증군과 비합병증군의 출생 일 및 생후 7일 total hydroperoxide 농도

합병증이 발생한 군과 비합병증군의 출생일과 생후 7일의 혈청 TH 농도를 비교한 결과, 출생일에는 합병증군 211±37 U.Carr/L, 대조군 168±36 U.Carr/L로 합병증군에서 유의하게 높았고, 생후 7일에는 합병증군 205±64 U.Carr/L, 비합병증군 188±32 U.Carr/L로 합병증군이 다소 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 1).

5. 합병증이 없었던 미숙아군과 정상 만삭아군의 출생일 total hydroperoxide 농도

합병증이 없었던 미숙아군 23명과 정상 만삭아 군의 분만력 상 특성과 출생일 TH 농도를 비교하였다. 재태주령, 출생체중, Apgar 점수는 합병증이 없었던 미숙아군이 만삭아군에 비해 유의하게 낮았으나($P\leq 0.001$), 남녀 성 비는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 출생일 TH 농도는 미숙아 비합병증군 평균 168±36 U.Carr/L, 만삭아군 157±36 U.Carr/L로 미숙아 비합병증군에서 증가하는 경향을 보였지만 통계적으로 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.280$)(Table 5).

6. 미숙아 합병증 발생의 위험 인자들과 total hydroperoxide 농도와의 관계

미숙아군의 출생일 TH 농도가 미숙아 합병증 발생의 위험 인자들과 연관성이 있는지 알아보기 위하여 Bivariate correlation analysis를 시행하였다. 출생일 혈청 TH 농도는 재태주령, 출생체중, 1분 및 5분 Apgar 점수, 동맥혈 가스 검사 결과와 유의한 연관성이 없었고, 기계 호흡의 기간과 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 6).

로지스틱 다중 회귀분석을 이용하여 합병증 발생의 위험 인자인 재태주령, 5분 Apgar 점수, 동맥혈가스검사의 pH, 출생일 TH 농도를 분석한 결과, 재태주령(OR 0.586, 95% CI 0.370-0.927, $P=0.022$)과 TH 농도(OR 1.046, 95% CI 1.010-1.085, $P=0.013$)

Table 5. Total Hydroperoxide Levels (day 1) in Uncomplicated Preterm and Term Neonates

	Uncomplicated preterm group (n=23)	Normal fullterm group (n=24)	P value
Gestational age (wk)	33.0±2.2	38.3±1.5	<0.001
Gender (M/F)	12/11	13/11	0.815
Birth weight (g)	1,838±434	3,122±416	<0.001
Apgar score (1 min)	5.4±1.9	8.0±0.0	<0.001
Apgar score (5 min)	8.0±1.1	9.0±0.0	<0.001
TH (U.Carr/L) on day 1	168±36	157±36	0.280

Abbreviations : M, male; F, female; TH, total hydroperoxide

Table 6. Bivariate Correlation Analysis for Total Hydroperoxide Level (day 1) of Premature Infants Group

	Correlation coefficient	P value
Gestational age (wk)	-0.06	0.694
Birth weight (g)	-0.06	0.694
Apgar score (1 min)	-0.23	0.154
Apgar score (5 min)	-0.12	0.464
ABGA		
pH	-0.13	0.431
Base deficit	-0.13	0.400
Duration of ventilator care (days)	0.33	0.036

Table 7. Factors Influencing Morbidity assessed by Logistic Regression Analysis

Independent variables	Odds ratio (95% CI)	P value
Gestational age (wk)	0.586 (0.370-0.927)	0.022
pH	0.004 (0.000-4867.0)	0.441
Apgar score (5 min)	2.701 (0.105-69.356)	0.548
TH (U. Carr/L) on day 1	1.046 (1.010-1.085)	0.013

(R2 of the model=0.512) Abbreviation : TH, total hydroperoxide

가 합병증 발생에 유의한 영향을 미치는 위험 인자였다(Table 7).

고 찰

신생아는 자궁 내 환경에서 상대적으로 산소가 풍부한 자궁 외 환경으로 이행하는 과정에서 과량의 자유 라디칼이 형성되는데¹⁸⁾, 자유 라디칼이 생체 내의 항 산화 시스템의 활성화도에 비해 과량 형성되면 세포의 단백질, 지질, DNA 등의 분자에 산화 스트레스를 주게 되어 세포의 기능 장애나 세포 사멸을 초래하게 된다¹⁹⁾.

미숙아는 호흡계의 미성숙으로 인해 출생 직후부터 산소 공급, 보조적 기계환기, 폐표면활성제 치료 등을 필요로 하는 경우가 많아, 조직으로의 산소 공급이 늘어남으로써 보다 많은 활성 산소가 발생하게 된다. 뿐만 아니라, 미숙아는 활성 산소에 의해 발생하는 유해한 화학반응을 중화시킬 수 있는 catalase, superoxide dismutase, glutathione, ascorbate, vitamine E, thioredoxin 등의 항 산화 효소의 활성이 감소되어 있어 산화적 스트레스에 보다 취약하다^{10, 20)}. 본 연구에서는 출생 일에 시행한 미숙아와 만삭아의 혈청 TH 농도를 통해 두 군의 혈중 활성 산화물의 농도를 비교하였다. 그 결과, 미숙아군에서 보다 높은 농도를 보여, 정상 만삭아군에 비해 미숙아군이 자유 라디칼에 의한 산화 스트레스가 더 심한 것으로 판단된다(Table 2).

미숙아에서 발생하는 뇌실주변부 백질연화증, 뇌실내 출혈, 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염 등의 여러 가지

합병증은 자유 라디칼에 의한 세포 및 조직 손상과 연관성을 보인다²¹⁾. Ogihara 등²²⁾은 지질의 과산화 산물인 heptanal, 2-nonenal, 4-hydroxynenal의 혈청 농도를 출생 직후의 미숙아들을 대상으로 측정 한 결과 기관지폐 이형성증이 발생한 군에서 더 높은 농도를 보인다고 하였으며, Shock 등²³⁾은 미숙아 중 기관지폐 이형성증이 발병한 군이 출생 후 수일 이내에 채취한 기관지폐포 세척액에서 단백질의 산화물인 protein carbonyl 농도가 보다 높은 경향을 보인다고 보고하였다.

자유 라디칼을 매개로 한 세포 손상이 뇌실주변부 백질연화증의 중요한 병리학 요인이라는 개념은 미성숙한 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)가 자유 라디칼의 세포 파괴에 취약하며, 항산화제의 투여가 자유 라디칼로 인한 세포 손상을 줄여준다는 실험적 연구를 통하여 제시되어 왔다^{24, 25)}. Inder 등²⁶⁾은 미숙아들 중 뇌 자기 공명 영상으로 확인된 뇌실주변부 백질연화증을 가진 환아와 건강한 미숙아, 만삭아, 성인에서 채취한 뇌척수액의 protein carbonyl 농도를 비교하였고, 뇌실주변부 백질연화증을 가진 미숙아의 농도가 대조군들에 비해 높은 결과를 보여 활성 산화물과 뇌실주변부 백질연화증의 발생이 직접적인 연관성이 있다고 주장하였다. 미숙아에서의 뇌실내 출혈의 발병 원인으로 중요하게 생각되는 것은 재관류 손상이다. 갓 태어난 비글 강아지를 실험적으로 저혈량성 저혈압에 빠지게 한 후 혈량을 공급하면 뇌실내 출혈이 발생하며²⁷⁾, 이때 발생하는 재관류 손상의 기전에 과도한 자유 라디칼의 형성이 관여함이 증명되었다²⁸⁾. 또한, superoxide dismutase와 같은 항 산화 효소나 indomethacin, ethamsylate 등의 항 산화제의 투여가 뇌실내 출혈의 발생을 예방하는 효과가 있다는 연구들은 자유 라디칼에 의한 세포 손상이 뇌실내 출혈에 주요한 발병 기전임을 시사한다²⁹⁻³¹⁾.

미숙아의 망막에는 주요 항 산화 시스템이 결여되어 있으며^{32, 33)}, 고 산소증과 미숙아 망막증 사이의 상관관계를 밝히는 많은 연구들은 자유 라디칼에 의한 망막 손상이 미숙아 망막증 발생의 중요한 요인이라는 가설을 뒷받침해준다³⁴⁾. 특히, 고농도 산소에 노출시켜 미숙아 망막증이 발생한 동물 모델을 이용한 많은 연구들은, 미성숙한 망막 혈관은 산소의 독성 작용에 보다 취약하며, 미숙아 망막증의 발생과 지질의 과산화 산물의 농도는 양의 상관관계에 있다는 증거들을 들어, 고산소증에 의한 과량의 자유 라디칼 형성이 미숙아 망막증의 발생과 연관성을 가질 것으로 추정하였다³⁵⁾. 괴사성 장염의 병인론에서는 허혈증에 이은 재관류 손상이 중요한 요인으로 여겨진다. 장이 허혈증에 빠지게 되면 조직 내 ATP가 hypoxanthine으로 대사 되어 축적되고, 재관류에 의해 다시 산소가 조직으로 공급되면 xanthine oxidase에 의해 hypoxanthine이 고산화 음이온(superoxide anion), 과산화 수소(hydrogen peroxide), 수산화 라디칼(hydroxyl radical)과 같은 자유 라디칼을 형성하게 되어 괴사성 장염을 일으키게 된다³⁶⁾.

Nycyk 등³⁷⁾은 생후 6-12개월에 미숙아 망막증, 뇌실내 출혈 등의 합병증이 발생한 미숙아에서 출생일에 시행한 호기 pentane,

ethane 농도가 합병증이 발생하지 않은 대조군에 비해 높다고 밝혔으며, Pitkanen 등³⁸⁾은 출생 후 첫 5일 동안 측정된 호기 pentane, ethane 의 농도가 주산기 사망, 기관지폐 이형성증, 신경학적 합병증 등의 미숙아 합병증과 연관성이 있다고 하였다. D-Roms test는 혈액 내의 자유 라디칼기에 의해 생성된 과산화물(peroxides)을 알킬아민(alchylamine)과의 반응을 통해 발색 시킨 후 분광 광도계(spectrophotometer)로 측정하는 간단한 방법으로 심혈관계 질환자, 당뇨병자, 흡연자, 알츠하이머 환자 등 다양한 질환에서 산화 스트레스의 정도를 측정하는 데 활용되고 있다¹⁴⁾. Buonocore 등¹⁵⁾은 혈청 TH 농도가 혈청 advanced oxidation protein product, malondialdehyde 등의 다른 활성 산화물 농도와 유의한 연관성을 가지며, 출생 시 저산소증이 있었던 미숙아군의 제대혈 TH 농도는 저산소증이 없었던 미숙아군에 비해 유의하게 높음을 증명하였고, 이에 이은 다음 연구에서 생후 7일째 TH 농도 또한 저산소증이 있었던 미숙아군에서 저산소증이 없었던 미숙아군에 비해 유의하게 높으며 제대혈 TH 농도 보다 생후 7일째 TH 농도가 증가하는 경향이 있다고 하였다³⁹⁾. 그러나 만삭아와 미숙아 사이의 혈청 TH 농도를 비교하거나 혈청 TH 농도와 미숙아 합병증 발생과의 관계를 밝히는 연구는 없었다.

본 연구에서는 합병증이 발생한 미숙아군에서 합병증이 없었던 군에 비해 출생일 혈청 TH 농도가 더 유의하게 높았으며, 생후 7일 TH 농도는 합병증군에서 높은 경향을 보였다. 그러나 합병증이 없었던 미숙아군의 출생일 혈청 TH 농도는 정상 만삭아군과 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이러한 결과는 미숙아 합병증이 자유 라디칼에 의한 세포 및 조직 손상에 의하며, 이와 같은 손상은 출생 전 또는 생후 첫 수 일 이내에 발생함을 반영하는 것으로 추정된다. Barry 등⁴⁰⁾은 미숙아의 제대혈에서 지질의 과산화화 산물인 8-isoprostane 농도를 측정된 결과, 미숙아 합병증이 발생한 군에서 합병증이 발생하지 않은 군에 비해 높은 8-isoprostane 농도를 보였다. 이는 본 연구 결과와 함께, 미숙아 합병증에 출생 전 산화 스트레스가 큰 영향을 미친다는 가능성을 보여준다.

본 연구에서는 미숙아들에서의 합병증 발생의 위험 인자들을 분석하여, 재태주령과 출생일 혈청 TH의 농도가 독립적으로 합병증 발생에 영향을 미친다는 사실을 밝혔으며, 이로써 미숙아에서 출생일 혈청 TH의 농도를 측정함으로써 활성 산소와 연관된 합병증 발생의 위험도를 예측할 수 있다는 결론을 내릴 수 있었다.

그러나 본 연구에서는 항 산화 효소의 농도를 함께 측정하지 않아 항 산화 효소의 농도 대비 활성 산화물의 농도와 미숙아 합병증의 발생과의 관계는 살펴보지 못했고, 산모의 질병 및 자궁 내 환경 인자들과 활성 산화물의 농도와의 관계는 고려하지 않은 한계점이 있다. 향후 이러한 인자들을 포함하여 산모 및 미숙아에의 항 산화 치료가 미숙아의 혈중 활성 산화물과 항 산화 효소의 농도, 나아가 미숙아 합병증에 미치는 영향을 보는 추가적 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 미숙아에서 발생하는 뇌실주변부 백질연화증, 뇌실내 출혈, 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염 등의 합병증이 활성 산소에 의한 세포 및 조직 손상과 연관성이 있다는 보고들이 있어 왔다. 이에 저자들은, 활성 산소와 세포 내 분자들이 반응할 때 생성되는 활성 산화물의 농도를 측정하여, 미숙아와 정상 만삭아의 혈중 활성 산화물의 농도를 비교하고, 활성 산화물의 농도와 미숙아 합병증과의 연관성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2005년 7월부터 2006년 4월 사이에 포천중문의대 분당 차병원 신생아 집중치료실에 입원한 36주 이하의 미숙아 39명과 37주 이상의 정상 만삭아 24명을 대상으로 하였다. 정상 만삭아군에서 출생일 혈청 total hydroperoxide(TH) 농도를 측정하였고, 미숙아군에서는 출생일과 생후 7일째 혈청 TH 농도를 측정하였다. 만삭아군과 미숙아군의 출생일 혈청 TH 농도를 비교하였고, 미숙아군의 분만력 상의 특징, 혈액검사 소견, 뇌 초음파 및 뇌 자기 공명영상 소견, 임상경과 및 예후를 후향적으로 조사하여, 미숙아 합병증이 발생한 군과 합병증이 없었던 군으로 나누어 출생일과 생후 7일째 혈청 TH 농도를 비교 분석하였다.

결과 : 미숙아군과 만삭아군의 출생일 TH 농도를 비교한 결과, 미숙아군은 평균 186 ± 42 U.carr/L, 만삭아군은 157 ± 36 U.carr/L로 미숙아군에서 유의하게 높았다.

미숙아군에서, 합병증이 발생한 군과 발생하지 않은 대조군의 출생일과 생후 7일 혈청 TH 농도를 비교한 결과, 출생일에는 합병증군 211 ± 37 U.carr/L, 비합병증군 168 ± 36 U.carr/L로 합병증군에서 유의하게 높았으나, 생후 7일에는 합병증군 205 ± 64 U.carr/L, 비합병증군 188 ± 32 U.carr/L로 합병증군이 다소 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 합병증이 발생하지 않은 미숙아군과 정상 만삭아군의 출생일 혈청 TH 농도에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

합병증 발생의 위험 인자인 재태주령, 5분 Apgar 점수, 동맥혈 가스검사의 pH, 출생일 TH 농도를 분석한 결과, 재태주령 (Odds ratio 0.586, 95% CI 0.370-0.927, $P=0.022$)과 TH 농도 (Odds ratio 1.046, 95% CI 1.010-1.085, $P=0.013$)가 독립적으로 합병증 발생에 유의한 영향을 미치는 위험 인자였다.

결론 : 합병증이 발생한 미숙아는 합병증이 발생하지 않은 미숙아나 만삭아에 비해 출생일 혈청 TH의 농도가 높으며, 미숙아의 출생일 혈청 TH 농도는 미숙아 합병증 발생에 독립적으로 영향을 미치는 인자이다.

References

- 1) Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods*

- Enzymol 1990;186:1-85.
- 2) Allen RG. Oxygen-reactive species and antioxidant responses during development: the metabolic paradox of cellular differentiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;196:117-29.
 - 3) Sohal RS, Allen RG, Nations C. Oxygen free radicals play a role in cellular differentiation: an hypothesis. *J Free Radic Biol Med* 1986;2:175-81.
 - 4) Mates M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000;153:83-104.
 - 5) McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Int Med* 1978;89:122-7.
 - 6) Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991;29:292-6.
 - 7) Frank L, Sosenko IR. Development of lung anti-oxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987;110:9-14.
 - 8) Frank L, Groseclose EE. Preparation for birth into an O₂-rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res* 1984;18:240-4.
 - 9) Phylactos AC, Leaf AA, Costeloe K, Crawford MA. Erythrocyte copper/zinc superoxide dismutase exhibits reduced activity in preterm and low birth weight infants at birth. *Acta Paediatr* 1985;84:1421-5.
 - 10) Jain A, Mehta T, Auld PA, Rodrigues J, Ward RF, Schwartz MK, et al. Glutathione metabolism in newborns: Evidence for glutathione deficiency in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lymphocytes in prematures. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:160-6.
 - 11) Gartner A. The role of hyperoxia in the aetiology of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 1990;74:187-93.
 - 12) Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-10.
 - 13) Weinberger B, Laskin DL, Keck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 181:60-7.
 - 14) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, Cornelli U, De Sanctis MT, Incandela L, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 1999;18:127-30.
 - 15) Buonocore G, Perrone S, Longini M, Terzuoli L, Bracci R. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res* 2000;47:221-4.
 - 16) Walsh MC, Kilegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33: 179-201.
 - 17) Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia. Clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95: 819-23.
 - 18) Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
 - 19) Jacob RA. The integrated antioxidant system. *Nutr Res* 1995;15:755-66.
 - 20) Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med* 2005;33: S498-501.
 - 21) O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free radical and diseases in premature infants. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:169-76.
 - 22) Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Kim HS, Hiroi M, Ogihara H, et al. Raised concentrations of aldehyde lipid peroxidation products in premature infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:21-5.
 - 23) Shock BC, Sweet DG, Halliday HL, Young IS, Ennis M. Oxidative stress in lavage fluid of preterm infants at risk of chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:1386-91.
 - 24) Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, Volpe JJ. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 1993;13:1441-53.
 - 25) Yonezawa M, Bac SA, Gan X, Rosenberg PA, Volpe JJ. Cystine deprivation induces oligodendroglial death: rescue by free radical scavengers and by a diffuse glial factor. *J Neurochem* 1996;67:566-73.
 - 26) Inder T, Mocatta T, Darlow B, Spencer C, Volpe JJ, Winterbourn C. Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury. *Paediatr Res* 2002;52:213-8.
 - 27) Ment LR, Stewart WB, Duncan CC, Lambrecht R. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage. *J Neurosurg* 1982;57:219-23.
 - 28) Mc Cord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
 - 29) Ment LR, Stewart WB, Scott DT, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: randomized indomethacin prevention trial. *Neurology* 1983;33:179-84.
 - 30) Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: ethamsylate studies. *Prostaglandins* 1984;27:245-56.
 - 31) Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage. Effect of superoxide dismutase on cerebral blood flow and prostaglandins. *J Neurosurg* 1985; 62:563-9.
 - 32) Nielson JC, Naash MI, Anderson RE. The regional distribution of vitamins E and C in mature and premature human retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:22-6.
 - 33) Oliver PD, Newsome DA. Mitochondrial superoxide dismutase in mature and developing human retinal pigmental epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1909-18.
 - 34) Gardner A. The role of hyperoxia in the aetiology of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 1990;74:187-93.
 - 35) McLeod DS, Brownstein R, Luttly GA. Vaso-obliteration in the canine model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:300-11.
 - 36) Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand* 1986;548:87-99.
 - 37) Nycyk JA, Drury JA, Cooke RW. Breath pentane as a marker for lipid peroxidation and adverse outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:67-9.
 - 38) Piktanen OM, Hallman M, Andersson SM. Correlation of free oxygen radical-induced lipid peroxidation with outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:760-4.
 - 39) Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, et al. Oxidative stress in preterm neonates at

birth and on the seventh day of life *Pediatr Res* 2002;52:46-9.

- 40) Weinberger B, Nisar S, Anwar M, Ostfeld B, Hegyi T. Lipid peroxidation in cord blood and neonatal outcome. *Pediatr Int* 2006;48:479-83.