

미숙아에서 초기 스트레스성 고혈당과 예후 사이의 연관성

포천중문의과대학교 소아과학교실

위영선 · 안계현 · 유은경 · 임인숙 · 이규형

= Abstract =

Early stress hyperglycemia as independent predictor of increased mortality in preterm infants

Young Sun Wee, M.D., Gae Hyun Ahn, M.D., Eun Gyong Yoo, M.D., In Sook Lim, M.D. and Kyu Hyung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, Sungnam, Korea

Purpose : Stress hyperglycemia is common in critically ill adult patients. It is known as a predictor of increased mortality, and intensive insulin therapy has been shown to improve the prognosis in such patients. We have investigated the relationship between early stress hyperglycemia and clinical outcomes in preterm infants.

Methods : In this study, 141 preterm infants with a gestational age of less than 30 weeks were enrolled. The hyperglycemic group was defined as that having maximum glucose of more than 150 mg/dL (n=61) during the first 48 h of life, and the non-hyperglycemic group was defined as that having maximum glucose of less than 150 mg/dL (n=80). Perinatal history, severity of illness using the Clinical Risk Index for Babies (CRIB) score, clinical outcomes, and mortality of the two groups were compared.

Results : There was no significant difference in the gestational age between the two groups, but the birth weight ($P<0.001$) was significantly lower, and the CRIB score ($P<0.001$) was significantly higher in the hyperglycemic group. Disseminated intravascular coagulation ($P<0.001$) and clinically suspected sepsis ($P=0.046$) were more common in the hyperglycemic group. Mortality was markedly higher in the hyperglycemic group (11.3% vs. 41.0%, $P<0.001$). On performing a stepwise multiple logistic regression analysis, hyperglycemia (OR 3.787; 95% CI 1.324 to 10.829), the CRIB score (OR 1.252; 95% CI 1.047 to 1.496) and birth weight (OR 0.997; 95% CI 0.994 to 1.000) was independently associated with higher mortality.

Conclusion : Stress hyperglycemia within the first 48 h of life is independently related to increased morbidity and mortality in preterm infants. (Korean J Pediatr 2007;51:474-480)

Key Words : Hyperglycemia, Preterm, Mortality, CRIB

서 론

스트레스성 고혈당이란 급성 질병 상태에 의하여 일시적으로 유발된 고혈당 상태를 말하며, 심한 급성 생리적 스트레스에 의하여 글리코겐 분해(glycogenolysis) 및 포도당 신합성(gluconeogenesis)은 증가하고, 말초 조직에서 인슐린에 의한 포도당 흡수(glucose uptake)는 억제되어 발생하게 된다^{1,2)}.

스트레스성 고혈당은 뇌, 간, 혈액 세포 등의 주요 장기에 우

선적으로 에너지를 공급하기 위한 생체 적응 기전으로 일시적으로는 유익하지만, 지속되면 심부전, 쇼크, 급성 심근 경색, 뇌출혈 등의 위험이 증가하고 사망률도 증가하는 것으로 보고되었다^{1,3)}. 성인 중환자에서 평균 혈당이 99 mg/dL 미만이었던 경우와 300 mg/dL 이상이었던 경우의 사망률은 각각 9.6%와 42.5%로 많은 차이가 있었으며⁴⁾, Van den Berghe 등¹⁰⁾에 의하면 평균 혈당이 20 mg/dL 증가할 때마다 사망의 위험은 30%씩 증가하였다고 한다.

소아에서도 스트레스성 고혈당은 비교적 흔한데, Faustino와 Apkon⁷⁾에 의하면 당뇨병 진단받지 않았던 소아 중환자 942명에서 입원 당시 혈당이 120 mg/dL, 150 mg/dL, 200 mg/dL 이상이었던 경우가 각각 62%, 37%, 17%이었고, 첫 24시간 내 최고 혈당이 120 mg/dL, 150 mg/dL, 200 mg/dL 이상이었던 경우가 각각 70%, 45%, 22%였다. 미숙아에서의 연구는 많지는 않으나 극소 저출생체중아에서 혈당이 150 mg/dL 이상인 경우가 19%이

Received : 10 October 2007, Accepted : 15 November 2007

Address for correspondence : Kyu Hyung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pochon CHA University, 351, Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-712, Korea
Tel : +82.31-780-5236, Fax : +82.31-780-5239

E-mail : khlee45@yahoo.co.kr

본 논문의 요지는 2005년 제 55차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

있으며⁸⁾, 초극소 저출생체중아에서 생후 2-7일 동안 한번이라도 혈당이 150 mg/dL 이상이었던 경우는 57%에 달하였다고 한다⁹⁾.

스트레스성 고혈당은 뇌, 간, 혈액 세포 등의 주요 장기에 우선적으로 에너지를 공급하기 위한 생체 적응 기전으로 일시적으로는 유익하지만, 지속되면 심부전, 쇼크, 급성 심근 경색, 뇌출혈 등의 위험이 증가하고 사망률도 증가하는 것으로 보고되었다^{1,3)}. 성인 중환자에서 평균 혈당이 99 mg/dL 미만이었던 경우와 300 mg/dL 이상이었던 경우의 사망률은 각각 9.6%와 42.5%로 많은 차이가 있었으며⁴⁾, Van den Berghe 등¹⁰⁾에 의하면 평균 혈당이 20 mg/dL 증가할 때마다 사망의 위험은 30%씩 증가하였다고 한다¹⁰⁾.

소아 중환자에서도 첫 24시간 혈당이 지속적으로 150 mg/dL 이상이었던 경우 사망은 3.4배 증가했고, 재원 기간의 절반 이상에서 고혈당이 있었던 경우 사망은 5.9배 증가했다¹¹⁾. 또한 앞서 언급한 Faustino와 Apkon⁷⁾의 연구에 따르면, 소아 중환자에서 사망의 위험은 첫 24시간 내 최고 혈당이 150 mg/dL 이상일 때 2.5배, 첫 10일 내 최고 혈당이 150 mg/dL 이상일 때 4.1배 증가했고, 재원 기간 역시 첫 10일 내 최고 혈당이 높을수록 길어졌다.

극소 저출생체중아에서는 혈당이 150 mg/dL 이상인 경우 미숙아 망막병증의 발생이 더 높았으며⁸⁾, 초극소 저출생체중아에 대한 연구에서도 생후 첫 3일의 평균 혈당이 180 mg/dL 이상인 경우 사망의 위험은 15.7배 증가하였고, 생후 첫 7일간 평균 혈당이 180 mg/dL 이상인 경우 괴사성 장염은 7.4배, 사망률은 30배 증가했다¹²⁾.

이렇듯 스트레스성 고혈당은 소아 및 성인 중환자에서 흔히 동반되고, 이로 인해 여러 가지 합병증의 위험과 사망률이 증가될 수 있다고 한다. 그러나 아직 국내에서 스트레스성 고혈당이 미숙아의 예후에 미치는 영향에 대한 보고는 거의 없어, 이에 저자들은 미숙아에서 출생 후 48시간 이내에 나타나는 스트레스성 고혈당이 합병증이나 사망에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 5월부터 2005년 7월까지 포천중문의대 분당차병원에서 출생하여 신생아 집중치료실에서 치료받은 재태 주령 30주 이하의 미숙아 168명 중 48시간 이내 사망한 환자 27명을 제외한 141명을 대상으로 하였다. 이 중 첫 48시간동안 측정된 혈당이 한번이라도 150 mg/dL 이상이었던 환자 61명을 고혈당군(hyperglycemic group)으로, 첫 48시간동안 측정된 혈당이 모두 150 mg/dL 미만이었는 환자 80명을 비고혈당군(non-hyperglycemic group)으로 나누어 비교하였다¹³⁾.

2. 방법

대상 환자의 성별, 재태 연령 및 출생체중, 다태 임신 유무, 산전 스테로이드 사용, 분만 방법, 산모의 질병력, 조기 양막 파수, Apgar 점수 등을 의무 기록을 통하여 조사하였다.

임상적 중증도는 생후 12시간에 측정된 CRIB 점수(Clinical Risk Index for Babies)¹⁴⁾ 및 생후 24시간에 측정된 SNAP 점수(Score for Neonatal Acute Physiology)¹⁵⁾로 평가하였다. SNAP score에는 생후 24시간 동안의 최고 및 최저 혈당이 포함되어 있어 단계적(stepwise) 로지스틱 회귀 분석에서 임상적 중증도를 나타내는 변수로는 CRIB 점수를 사용하였다.

예후를 나타내는 변수로는 동맥관 개존, 기관지폐 이형성증, 괴사성 장염(Bell's stage 1 이상), 패혈증(임상적으로 의심된 경우¹⁶⁾) 및 배양으로 확인된 경우, 괴종성 혈관내응고증, 뇌실내출혈(grade I 이상) 또는 뇌실주위 연화증, 미숙아 망막병증(stage 1 이상)의 발생 빈도와 사망 여부를 사용하였다. 또한 각 군에서 생존한 환아를 대상으로 인공호흡기를 사용한 기간, 출생체중을 다시 회복하기까지의 기간, 충분한 장관 영양이 이루어지기까지의 기간(경구 영양 120 cc/kg/day 이상)¹⁷⁾, 재원 기간 등을 조사하였고, 사망한 환아들에 대해서는 사망 시기와 사망 원인을 비교하였다.

혈당은 GlucoDr™ Strip Glucometer (Allmedicus Ltd, Korea)를 사용하여 발뒤꿈치에서 전혈을 얻어 측정하였다. 고혈당군의 혈당 측정 횟수는 8±3회였으며, 비고혈당군은 5±3회였다($P < 0.05$).

3. 통계

결과는 변수의 특성에 따라서 평균±표준편차로 표시하였고, 두 군의 특성을 비교할 때는 변수의 특성에 따라서 t-test 또는 chi-square test를 사용하였다. 또한 사망에 독립적으로 영향을 미치는 인자를 알아내기 위하여 재태 주령, 출생체중, CRIB score, 재원 기간내 발생한 합병증, 즉 동맥관 개존, 괴사성 장염(Bell's stage 1 이상), 패혈증(임상적으로 의심된 경우 및 배양으로 확인된 경우), 괴종성 혈관내응고증, 뇌실내출혈(grade I 이상) 또는 뇌실주위 연화증 및 고혈당을 함께 독립 변수로 포함하는 단계적 로지스틱 회귀 분석을 시행하였으며, 결과는 odds ratio (OR) 및 95% confidence interval (CI)로 표시하였다. 기관지폐 이형성증과 미숙아 망막병증은 다른 합병증과 달리 진단이 생후 28일 이후에 이루어지는데, 사망한 환자의 대부분(88.2%)이 28일 이전에 사망하였기 때문에 단계적 로지스틱 회귀분석에서는 이 둘을 제외하였다.

통계학적 분석은 SPSS (version 10.0)을 이용하였으며 P 값은 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특성

두 군의 성비, 재태연령, 다태 임신 유무, 산전 스테로이드 사용, 제왕 절개 등의 산전력과 임신성 당뇨병, 임신성 고혈압 및 조기 양막 파수는 유의한 차이가 없었으나, 출생체중($P<0.001$)은 고혈당군에서 작았다(Table 1).

1분 및 5분 Apgar 점수는 고혈당군에서 낮았으나($P=0.002$, $P=0.007$), 미숙아 호흡 곤란 증후군의 빈도와 수축 촉진제(inotropic agent)의 사용 빈도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. CRIB score($P<0.001$) 및 SNAP score($P=0.002$)는 고혈당군에서 높았다. 첫 48시간 동안의 평균 포도당 주입률(glucose infusion rate)은 유의한 차이가 없었으나, 평균 혈당($P<0.001$)과 최고 혈당치($P<0.001$)는 고혈당군에서 높았다(Table 2).

2. 임상 경과 및 합병증

동맥관 개존, 기관지폐 이형성증, 괴사성 장염의 빈도는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 임상적으로 패혈증이 의심된 경우와 파종성 혈관내응고증은 고혈당군에서 더 많았다($P=0.046$,

$P<0.001$). 뇌실내출혈 또는 뇌실주위 연화증 및 미숙아 망막병증의 발생빈도 역시 두 군 사이에 차이가 없었다. 사망률은 고혈당군에서 41.0%로 비고혈당군의 11.3%에 비하여 높았다($P<0.001$, Table 3). 평균 사망 시기는 고혈당군이 19 ± 35 일, 비고혈당군이 12 ± 10 일로 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 각 군의 주된 사망 원인은 고혈당군에서는 급성 신부전 10명(40%), 기흉 5명(20%), 패혈증 5명(20%), 폐출혈 4명(16%), 괴사성 장염 1명(4%)이었고, 비고혈당군에서는 급성 신부전 4명(44%), 폐출혈 2명(22%), 패혈증 2명(22%), 기흉 1명(11%), 괴사성 장염 1명(11%)의 순이었다.

생존 환자 107명을 대상으로 분석한 결과, 인공호흡기를 사용한 기간에는 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었으나, 출생체중을 회복하기까지의 시간($P=0.001$), 충분한 장관 영양이 이루어지기까지의 시간($P<0.001$)과 재원 기간($P=0.001$)은 고혈당군에서 모두 의미 있게 길었다(Table 4).

사망률에 영향을 미칠 가능성이 있는 인자인 재태주령, 출생체중, CRIB 점수, 동맥관 개존, 괴사성 장염(Bells stage 1 이상), 패혈증(임상적으로 의심된 경우 및 배양으로 확인된 경우), 파종성 혈관내응고증, 뇌실내출혈(grade I 이상) 또는 뇌실주위 연화증 및 고혈당을 독립 변수로 하는 단계적 로지스틱 회귀분석 결과, 고혈당(OR 3.787; 95% CI 1.324 to 10.829)은 CRIB score

Table 1. Demographic Characteristics

	Hyperglycemic group (n=61)	Non-hyperglycemic group (n=80)	P value
Male gender	39 (63.9%)	44 (55%)	NS
Gestational age (weeks)	27.9±5.8	28.6±1.3	NS
Birth weight (g)	997±264	1,179±270	<0.001
Twin pregnancy	8 (13.1%)	19 (23.7%)	NS
Antenatal dexamethasone use	21 (34.4%)	25 (31.3%)	NS
Cesarean section	39 (63.9%)	51 (63.7%)	NS
GDM	2 (3.3%)	3 (3.7%)	NS
PIH	12 (19.7%)	15 (18.7%)	NS
PROM over 24 hours	28 (45.9%)	45 (56.3%)	NS

Abbreviations : GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy induced hypertension; PROM, premature rupture of membrane

Table 2. Perinatal Characteristics and Management during First 48 h of Life

	Hyperglycemic group (n=61)	Non-hyperglycemic group (n=80)	P value
Apgar score at 1 min	3.0±1.6	4.0±1.9	0.002
Apgar score at 5 min	5.3±1.7	6.1±1.7	0.007
RDS	59 (96.7%)	73 (91.3%)	NS
Inotropic agents use	47 (77.1%)	43 (53.7%)	NS
CRIB score	7.5±4.2	5.0±3.9	<0.001
SNAP score	18.7±11.3	12.8±6.4	0.002
Average GIR (mg/kg/min)*	4.2±1.0	4.3±0.7	NS
Average blood glucose (mg/dL)*	119±24	74±14	<0.001
Maximum blood glucose (mg/dL)†	211±60	111±23	<0.001

*Average levels during the first 48 hours of life. †Maximum levels during the first 48 hours of life
Abbreviations : RDS, respiratory distress syndrome; CRIB, clinical risk index for babies; SNAP, score for neonatal acute physiology; GIR, glucose infusion rate

Table 3. Clinical Outcomes and Complications

	Hyperglycemic group (n=61)	Non-hyperglycemic group (n=80)	P value
PDA	38 (62.3%)	40 (50.0%)	NS
BPD	29 (47.5%)	30 (37.5%)	NS
NEC	25 (41.0%)	24 (30.0%)	NS
Sepsis 1 [†]	57 (93.4%)	65 (81.3%)	0.046
Sepsis 2 [†]	19 (31.1%)	20 (25.0%)	NS
DIC	44 (72.1%)	35 (43.7%)	< 0.001
IVH (≥ grade I) or PVL	34 (55.7%)	36 (45.0%)	NS
ROP	19 (31.1%)	18 (22.5%)	NS
Death	25 (41.0%)	9 (11.3%)	< 0.001

clinically suspected sepsis. [†] culture-proven sepsis
 Abbreviations : PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; DIC, disseminated intravascular coagulopathy; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of premature

Table 4. Clinical Courses among Survivors

	Hyperglycemic group (n=36)	Non-hyperglycemic group (n=71)	P value
Duration of mechanical ventilation (days)	9.7± 10.2	7.2± 9.6	NS
Age to regain birth weight (days)	28.1± 8.7	21.2± 6.6	0.001
Age to reach full enteral feeding (days) [*]	30.4± 15.6	19.9± 12.9	< 0.001
Length of hospital stay (days)	80.5± 25.3	62.6± 22.4	0.001

oral feeding > 120 cc/kg/day

Table 5. Factors Influencing Mortality Assessed by a Stepwise Logistic Regression Model

Independent variables	Odds ratio (95% CI)	P value
Gestational age	-	NS
Birth weight	0.997 (0.994-1.000)	0.035
CRIB score	1.252 (1.047-1.496)	0.014
PDA	-	NS
NEC	-	NS
Sepsis 1 [†]	-	NS
Sepsis 2 [†]	-	NS
DIC	-	NS
IVH (≥ Gr I) or PVL	-	NS
Hyperglycemia [‡]	3.787 (1.324-10.829)	0.013

R² of the model = 0.338

clinically suspected sepsis. [†] culture-proven sepsis. [‡] maximum glucose during the first 48 hours of life > 150 mg/dL
 Abbreviations : CRIB, clinical risk index for babies; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; DIC, disseminated intravascular coagulopathy; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia

(OR 1.252; 95% CI 1.047 to 1.496), 출생체중(OR 0.997; 95% CI 0.994 to 1.000)과 함께 사망률에 독립적인 영향을 미쳤다 (Table 5).

고 찰

수술이나 외상 등의 급성 생리적 스트레스 상황에서는 일시적

인 고혈당이 자주 일어나게 된다. 이러한 현상은 단기적으로는 주요 장기에 우선적으로 혈액을 공급하기 위한 생체 적응 기전이 나, 고혈당이 지속되면 여러 질환의 이환율이나 사망률을 높게 된다. 기존의 연구에 따르면 급성 심근 경색 등으로 입원한 성인 중환자에서 입원 당일 또는 다음날 아침에 고혈당이 동반된 경우 사망률이 증가하였고³⁾, 기존에 당뇨병을 가지고 있었던 환자에 비해서도 스트레스성 고혈당군의 사망률이 더 높았다고 한다⁶⁾.

혈당은 염증 유발 인자(proinflammatory agent)로서 작용하며, 인슐린은 혈당을 낮추는 동시에 항염증인자로서 작용하기도 한다. 인슐린은 염증을 유발하는 시토카인, 유착 분자(adhesion molecule) 및 급성기 반응 물질 등을 억제하여 염증 반응을 감소시키고¹⁸⁾, 죽상경화판에서 혈전 유발을 억제한다. 또한 혈관 내피 세포와 혈소판에서 산화질소(NO)의 합성 및 분비를 증가시켜 혈관을 확장시키고 혈소판 응집을 억제시키며, 지방 분해를 억제하여 예후 악화와 관련된 유리 지방산을 줄여서 직접 항염증작용을 하기도 한다. 혈당은 인슐린의 이런 영향과는 반대로 작용하는데, 특히 IL-6를 증가시키고 TNF-α를 감소시키는 등 면역 기능에 영향을 미친다^{10, 19-21)}. 즉, 스트레스성 고혈당은 면역 기능을 저하시켜 감염을 증가시키고, 근육 단백을 분해시키며, 염증 관련 인자들을 증가시킨다^{22, 23)}. 또한 삼투압을 높이고 혈관 내막 손상을 일으켜²¹⁾, 그 결과 심부전, 심인성 쇼크, 심근 경색, 뇌출혈 등을 유발하게 된다³⁾.

스트레스성 고혈당의 정의에는 아직도 논란이 있어서^{3, 22, 24)}, 고혈당의 기준치는 전혈 혈당이 120 mg/dL^{12, 25)}, 144 mg/dL²⁶⁾, 150 mg/dL^{2, 8, 9, 27-29)}, 200 mg/dL⁶⁾ 이상이었던 경우 등으로 연

구마다 다양하며 고혈당의 정의에 따라 발생 빈도에도 큰 차이가 있다. 그러나 미숙아를 대상으로 한 여러 연구에서 대부분 150 mg/dL를 기준으로 하였고⁸⁾, 성인 및 소아 환자의 고혈당에 관한 연구에서도 150 mg/dL를 기준으로 삼는 것이 가장 보편적이다⁹⁾. 또한 1,171명의 신생아를 대상으로 한 Pati¹³⁾의 연구에 따르면 미숙아에서는 150 mg/dL 이상, 만삭아에서는 125 mg/dL 이상 일 경우를 고혈당으로 정의하여 생후 9일 또는 고혈당이 조절된 시기까지 조사한 결과, 모든 신생아에서 고혈당은 생후 첫 48시간 이내에 시작되었다. 따라서 본 연구에서는 미숙아의 초기 스트레스성 고혈당을 생후 48시간 이내에 1회라도 150 mg/dL 이상이었던 경우로 정하였다²⁹⁾.

Hays 등⁹⁾의 연구에 의하면, 초극소 저출생체중아에서 생후 2-7일 동안 한번이라도 혈당이 150 mg/dL 이상이었던 경우 사망률과 뇌실내출혈의 빈도가 증가하였다. 또 과사성 장염으로 중환자실에 입원한 신생아에서 최고 혈당이 214 mg/dL 이상인 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 10일 이상 재원한 경우가 많았으며 (79% vs 29%), 10일 이후의 사망률도 증가하였다는 보고도 있다(29% vs 2%)²⁶⁾.

본 연구에서는 고혈당군이 비고혈당군에 비해 출생 체중이 작고 임상 경과도 보다 심한 경향을 보였다. 이 연구에서 고혈당과 비고혈당군의 사망률은 각각 41%와 11%로 현저한 차이가 있었으며, 임상적으로 의심되는 패혈증, 과중성 혈관내용고증의 발생 빈도 및 사망률도 고혈당군에서 더 높았다. 또한 본 연구에서 고혈당은 CRIB 점수 및 출생체중과 함께 사망과 독립적인 연관성을 나타내었다. 이 연구의 결과는 미숙아의 초기 스트레스성 고혈당이 환자의 예후 악화와 연관되어 있음을 시사하며, 이는 패혈성 쇼크로 입원한 소아 중환자에서 최고 혈당이 사망의 독립적인 위험 인자였다는 Branco 등³⁰⁾의 연구나, 소아 화상 환자에서 스트레스성 고혈당이 동반된 경우 균혈증이 증가하고 사망률은 혈당이 잘 조절된 경우에 비하여 7배나 더 높았다는 Gore 등³¹⁾의 연구와도 일치하는 결과이다.

또한 신생아 및 소아 중환자에서 초기 혈당이 높을수록 재원 기간이 증가하였다는 보고가 있는데^{7, 26)}, 본 연구에서도 고혈당군에서 재원 기간이 더 길었으며, 출생체중을 회복하기까지의 기간과 충분한 장관 영양에 도달하기까지의 기간도 고혈당군에서 더 오래 걸렸다.

기존의 연구 중에서 미숙아에서 고혈당은 그 외에도 과사성 장염^{12, 26)}, grade 3 이상의 뇌실내출혈⁹⁾, 미숙아 망막병증^{8, 28)} 등의 빈도가 증가하는 것과 연관이 있다는 보고가 있었으나, 대상 환자의 수가 작아서인지 본 연구에서는 과사성 장염, 뇌실내출혈, 미숙아 망막병증 등에 있어서는 의미 있는 차이를 보이지는 못하였다.

본 연구에서 고혈당과 비고혈당군의 사망률에는 현저한 차이가 있었으나, 주된 사망 원인은 두 군 모두 급성 신부전, 기흉, 폐출혈, 패혈증, 과사성 장염 등으로, 두 군 사이에 사망 원인의 뚜렷한 차이는 없었다. 고혈당이 특정한 질환에 의한 사망을 증가

시키는 것 보다는, 전반적인 중증도를 증가시키고 예후를 악화시키는 것과 관련되어 있으리라 추정되나, 이 또한 보다 많은 환자를 대상으로 한 추가 검증이 필요하리라 사료된다. 그리고 본 연구에서 제태 주령은 사망과 독립적으로 의미 있는 연관성을 보이지 못하였는데, 이는 연구 대상을 30주 이내의 미숙아로 제한하였기 때문일 가능성이 높다. 이 연구의 결과만으로 제태 주령이 예후에 중요하지 않은 인자라고 생각해서는 안될 것이다.

사망 직전의 매우 위중한 상황에서는 극심한 신체적 스트레스와 교감신경계 약물의 사용 등으로 고혈당의 빈도가 더욱 증가할 수 있다. 따라서 본 연구에서 48시간 이내 사망한 환아는 대상에서 제외하였고, 사망 시기가 고혈당군에서 19±35일, 비고혈당군에서 12±10일로, 고혈당이 관찰되었던 시기로부터 평균 10-17일 이후에 사망하였다. 미숙아에서 생후 48시간 내의 스트레스성 고혈당은 환자의 중증도를 반영하는 중요한 예후 인자 중 하나로 사료되며, 고혈당이 나타났을 경우 환자를 더욱 세심하게 치료하고 관찰하여야 할 것이다.

Surviving Sepsis Guideline에 따르면 중증 패혈증에서 혈당을 150 mg/dL 이하로 조절하기 위해 엄격한 인슐린 치료를 권하고 있으며³²⁾, Finney 등³³⁾에 의하면 중환자실 성인 환자에서 혈당을 90-150 mg/dL로 조절할 경우 사망률이 감소하였다. 혈당이 145 mg/dL 이상일 경우 인슐린을 투여하여 정상 혈당을 유지한 경우 사망률이 의미 있게 감소하였으며³³⁾, 이는 인슐린 투여 자체가 아니라 혈당 조절이 중요한 인자로 작용하여 사망률, 다발성 신경증, 균혈증, 감염 등을 감소시킨 것으로 여겨진다^{10, 33)}.

그러나 신생아나 미숙아에서는 저혈당에 따른 위험 때문에 임상에서 엄격한 혈당 조절을 적용하는데 어려움이 있으며, 보다 엄격한 혈당 조절이 미숙아의 예후를 개선시키는데 대한 전향적인 연구도 현재까지 진행된 바 없다. 또한 본 연구의 결과만으로 고혈당이 사망을 초래하게 된 선행 인자라고 단정하기에는 무리가 있으며, 미숙아에게서도 보다 엄격한 당 조절이 환자의 예후에 도움을 줄 수 있을지에 관하여는 추가 연구를 통한 검증이 필요하다.

결론적으로 30주 이하의 미숙아에서 생후 48시간 내에 발생하는 스트레스성 고혈당은 임상 경과의 악화 및 사망률의 증가와 독립적인 연관성을 보였다. 향후 미숙아에서의 혈당 조절 목표에 대한 전향적 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목적 : 스트레스성 고혈당은 중환자의 급성 질병기에 흔히 동반되며, 이는 여러 질환의 유병율과 사망률을 증가시킨다. 이 연구는 미숙아에서 생후 48시간 이내에 나타나는 스트레스성 고혈당이 예후에 어떤 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

방법 : 제태 주령 30주 이하의 신생아 141명을 대상으로, 생후 48시간동안 혈당이 한번이라도 150 mg/dL 이상이었던 고혈

당군(n=61)과 모두 150 mg/dL 미만이었던 비고혈당군(n=80)으로 분류하였다. 두 군의 분만력 상의 특징, CRIB score를 이용한 임상적 중증도, 임상 경과, 예후 및 사망률에 대해 비교하였다.

결 과 : 두 군의 재태 주령은 차이가 없었으나, 고혈당군에서 비고혈당군에 비해 출생체중은 더 작았고($P<0.001$), CRIB 점수는 더 높았다($P<0.001$). 임상적으로 패혈증이 의심된 경우와 파종성 혈관내응고증은 고혈당군에서 더 많았으며($P=0.046$, $P<0.001$), 사망률은 고혈당군이 41.0%, 비고혈당군이 11.3%로 고혈당군에서 월등히 높았다($P<0.001$). 단계적 로지스틱 회귀분석 결과, 고혈당(OR 3.787; 95% CI 1.324 to 10.829)은 CRIB score (OR 1.252; 95% CI 1.047 to 1.496), 출생체중(OR 0.997; 95% CI 0.994 to 1.000)과 함께 사망률에 독립적으로 의미 있는 영향을 미쳤다.

결 론 : 30주 이하의 미숙아에서 생후 48시간 이내에 나타나는 스트레스성 고혈당은 임상 경과의 악화 및 사망률의 증가와 독립적인 연관성을 보였다.

References

- Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: Hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
- Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr* 1994; 124:547-51.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471-8.
- Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005;33:2772-7.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
- Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30-4.
- Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate* 2006;89:56-9.
- 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.
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66.
- Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:329-36.
- Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26: 730-6.
- Pati NK, Maheshwari R, Pati NK, Salhan RN. Transient neonatal hyperglycemia. *Indian Pediatr* 2001;38:898-901.
- The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. the international neonatal network. *Lancet* 1993;342:193-8.
- Silveira Rde C, Schlabendorff M, Procionoy RS. Predictive value of SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:455-60.
- Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: A clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279-87.
- Morris BH, Miller-Loncar CL, Landry SH, Smith KE, Swank PR, Denson SE. Feeding, medical factors, and developmental outcome in premature infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38: 451-7.
- Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115:2277-86.
- Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082-8.
- Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115: 2069-72.
- Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, Purucker EA, Koch A, et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor- α . *Crit Care Med* 2004;32:1109-14.
- McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-24.
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-72.
- Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:377-87.
- Pham TN, Warren AJ, Phan HH, Molitor F, Greenhalgh DG, Palmieri TL. Impact of tight glycemic control in severely burned children. *J Trauma* 2005;59:1148-54.
- Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004; 39:898-901.
- Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children

- with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001;90:618-22.
- 28) 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.
- 29) Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micro-premie. *Clin Perinatol* 2000;27:1-22.
- 30) Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:470-2.
- 31) Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001;51:540-4.
- 32) Orford NR. Intensive insulin therapy in septic shock. *Crit Care Resusc* 2006;8:230-4.
- 33) Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-7.